

Aus dem Institut für Chirurgische Forschung
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Vorstand: Prof. Dr. Dr. h. c. W. Brendel

**DIE AUSWIRKUNGEN VON METHYLPREDNISOLON BEIM
HYPERDYNAMEN ENDOTOXINSCHOCK DER RATTE**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Luis Alberto Rios-Nogales Garces
aus Lima-Peru

1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. K. Messmer

Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Brendel

Tag der mündlichen

Prüfung : 8.05.1984

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1. EINLEITUNG

1.1 Allgemeines	1
1.2 Definitionen	2
1.3 Geschichtlicher Hintergrund	3
1.4 Die Natur des Erdbebens	4
1.5 Statistik der seismischen Schöpfung	5
1.6 Fragestellung	6

2. MATERIAL UND METHODEN

Meiner Familie gewidmet

2.1 Versuchsanordnung	10
2.2 Versuchsaufbau	11
2.3 Gruppenaufteilung	12
2.4 Laborversuchsaufbau	13
2.5 Messung des lokalen Bebenscheiters	14
2.6 Ergebnisse	15
2.7 Diskussion der Ergebnisse	16
2.8 Zusammenfassung	17
2.9 Literaturverzeichnis	18
2.10 Anhang	19
2.11 Zusammenfassung	20
2.12 Literaturverzeichnis	21
2.13 Anhang	22
2.14 Zusammenfassung	23
2.15 Literaturverzeichnis	24
2.16 Anhang	25
2.17 Zusammenfassung	26
2.18 Literaturverzeichnis	27
2.19 Anhang	28
2.20 Zusammenfassung	29
2.21 Literaturverzeichnis	30
2.22 Anhang	31
2.23 Zusammenfassung	32
2.24 Literaturverzeichnis	33
2.25 Anhang	34
2.26 Zusammenfassung	35
2.27 Literaturverzeichnis	36
2.28 Anhang	37
2.29 Zusammenfassung	38
2.30 Literaturverzeichnis	39
2.31 Anhang	40
2.32 Zusammenfassung	41
2.33 Literaturverzeichnis	42
2.34 Anhang	43
2.35 Zusammenfassung	44
2.36 Literaturverzeichnis	45
2.37 Anhang	46
2.38 Zusammenfassung	47
2.39 Literaturverzeichnis	48
2.40 Anhang	49
2.41 Zusammenfassung	50
2.42 Literaturverzeichnis	51
2.43 Anhang	52
2.44 Zusammenfassung	53
2.45 Literaturverzeichnis	54
2.46 Anhang	55
2.47 Zusammenfassung	56
2.48 Literaturverzeichnis	57
2.49 Anhang	58
2.50 Zusammenfassung	59
2.51 Literaturverzeichnis	60
2.52 Anhang	61
2.53 Zusammenfassung	62
2.54 Literaturverzeichnis	63
2.55 Anhang	64
2.56 Zusammenfassung	65
2.57 Literaturverzeichnis	66
2.58 Anhang	67
2.59 Zusammenfassung	68
2.60 Literaturverzeichnis	69
2.61 Anhang	70
2.62 Zusammenfassung	71
2.63 Literaturverzeichnis	72
2.64 Anhang	73
2.65 Zusammenfassung	74
2.66 Literaturverzeichnis	75
2.67 Anhang	76
2.68 Zusammenfassung	77
2.69 Literaturverzeichnis	78
2.70 Anhang	79
2.71 Zusammenfassung	80
2.72 Literaturverzeichnis	81
2.73 Anhang	82
2.74 Zusammenfassung	83
2.75 Literaturverzeichnis	84
2.76 Anhang	85
2.77 Zusammenfassung	86
2.78 Literaturverzeichnis	87
2.79 Anhang	88
2.80 Zusammenfassung	89
2.81 Literaturverzeichnis	90
2.82 Anhang	91
2.83 Zusammenfassung	92
2.84 Literaturverzeichnis	93
2.85 Anhang	94
2.86 Zusammenfassung	95
2.87 Literaturverzeichnis	96
2.88 Anhang	97
2.89 Zusammenfassung	98
2.90 Literaturverzeichnis	99
2.91 Anhang	100

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

A. EINLEITUNG

1) Allgemeines	1
2) Definitionen	3
3) Geschichtlicher Hintergrund	4
4) Die Natur des Endotoxins	6
5) Klinik des septischen Schocks	6
6) Fragestellung	9

B. MATERIAL UND METHODEN

1) Versuchstiere	10
2) Versuchsablauf	10
3) Gruppeneinteilung	16
4) Laborchemische Untersuchungen	18
5) Messungen des lokalen Gewebesauerstoffdruckes	22
a) Die Mehrdrahtoberflächenelektrode	22
b) Eichung	24
c) Meßplatz	24
d) Histogramme	24
6) Hämodynamische Studien	26
a) Die Microspheres-Methode	26
b) Herzfrequenz	29
7) Statistische Auswertung	29

C. ERGEBNISSE

1) Vorversuche	30
2) Hauptversuche	31
a) Arterieller Blutdruck	31
b) Herzminutenvolumen	31
c) Regionale Organdurchblutung	32
3) Der Sauerstoffpartialdruck der Leber- oberfläche	42
4) Laborchemische Parameter	44

D. DISKUSSION

1) Schockmodell	50
2) Messungen der nutritiven Gewebsversorgung beim Endotoxinschock der Ratte	54
a) Die Microspheres-Methode	55
b) pO_2 -Messungen	56
3) Normalwerte der Organdurchblutung	60
4) Auswirkungen von Endotoxine und der Methylprednisolonbehandlung	67
5) Wirkungsmechanismen von Methylprednisolon	69
6) Schlußfolgerung	80

E. ZUSAMMENFASSUNG

F. LITERATURVERZEICHNIS

82

85

A. EINLEITUNG

1. Allgemeines

Seit der Einführung der antibiotischen, antineoplastischen und immunsuppressiven Therapie und der Zunahme an invasiven diagnostischen wie therapeutischen Maßnahmen und der damit verbundenen längeren Überlebensdauer von Patienten mit chronischen Erkrankungen, ist eine exponentielle Zunahme der Inzidenz des durch gram-negative Bakterien verursachten septischen Schocks zu beobachten (32,93,182).

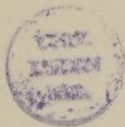
Hierbei handelt es sich vorwiegend um Infektionen mit Hospitalkeimen auf dem Boden verschiedener Grunderkrankungen, die trotz der Verbesserungen in Diagnostik und Intensivtherapie der letzten Jahre mit einer sehr hohen Letalität behaftet sind.

Mit großer Wahrscheinlichkeit werden beim septischen Schock nahezu alle Organsysteme des menschlichen Organismus angegriffen (10,176).

Die in der Literatur beschriebenen Ergebnisse tierexperimenteller Studien geben mögliche Hinweise auf pathogenetische Mechanismen, die man mit Vorbehalt auch auf Teilsysteme des menschlichen Körpers übertragen kann, ohne jedoch das gesamte Geschehen erklären zu können.

In jüngster Zeit wird die Leber mit ihren lebensnotwendigen Funktionen als einer der wichtigsten Angriffsorte der Endotoxine angesehen (7, 24, 26, 34, 42, 43, 44, 49, 71, 92, 146).

Seit der Einführung der Glucokortikosteroide besteht eine Kontroverse über ihre Anwendbarkeit und ihren Nutzen beim septischen Schock, die sich aus dem Mangel an Kenntnissen über ihre pharmakologische Wirkung und durch das Fehlen von prospektiven randomisierten Studien erklärt (16,168).



Bisher konnte nur in wenigen retro- und prospektiven Studien größerer Patientenkollektive ein nützlicher Effekt demonstriert werden (81,82,168).

Die hervorragenden tierexperimentellen Ergebnisse der Steroidtherapie können in der Klinik kaum erreicht werden. Während im Tierexperiment, soweit erkennbar, nur gesunde Tiere geprüft wurden, müssen beim Menschen das unterschiedlich hohe Alter, verschiedene Grunderkrankungen und verzögerter Therapiebeginn bei der Beurteilung der Letalität durch den septischen Schock herangezogen werden (83,120).

Für den Kortikosteroideinsatz bei akut lebensbedrohlichen Zuständen bestehen zur Zeit keine Kontraindikationen (48,185).

In der Klinik werden die wichtigsten Verdachtsmomente eines septischen Schocks meist erst bei Beginn der terminalen Phase manifest. Bis zum Therapiebeginn sind damit schon sehr wertvolle Stunden vergangen. Hinzu kommt noch, daß Steroide in vielen Zentren bislang nur als eine ultima-ratio Therapie angewandt werden (117).

Zahlreiche Publikationen sowie Ergebnisse aus unserer Forschungsgruppe (49,165) demonstrieren, daß viele Veränderungen schon in einem sehr frühen Stadium, in der sogenannten hyperdynamen Phase auftreten, d.h. lange bevor der Schock im klassischen Sinne manifest wird.

Unsere Arbeitsgruppe fand in einer vorangegangenen tierexperimentellen Studie des hyperdynamen Schocks Hinweise auf die Nützlichkeit von Methylprednisolon-sodium- succinat in der Therapie dieses Syndroms (149).

Eine Verbesserung der Überlebenschance von Patienten mit einem septischen Schock kann derzeit nur durch eine frühzeitigere Diagnosestellung erreicht werden (116).

Nur mit dem rechtzeitigen Einsatz von intensivmedizinischen

schen Maßnahmen sowie von Kortikosteroiden und Antibiotika können zufriedenstellende Ergebnisse erzielt werden. Auch die aggressivsten Therapieversuche sind jedoch, wenn sie in einem weit fortgeschrittenen Schockstadium eingesetzt werden, nicht in der Lage, die dann eingetretenen lebensbedrohlichen Veränderungen rückgängig zu machen (36).

2. Definitionen

Bakteriämie

Darunter versteht man eine kurzfristige Einschwemmung von Bakterien in die Blutbahn ohne sichtbare klinische Manifestation, die aber unter Umständen zur Sepsis führen kann.

Sepsis

Die Sepsis ist definiert als generalisierte Intoxikation des Organismus mit pathogenen Bakterien und deren Toxinen, die meistens von einem Infektionsherd ausgeht. Dabei treten hohes Fieber und starke Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens auf. Ein Übergang in einen septischen Schock ist möglich.

Septischer Schock

Darunter versteht man einen durch Bakterien und deren Toxine verursachten lebensbedrohlichen Zustand mit plötzlich einsetzenden hämodynamischen und metabolischen Veränderungen, der unbehandelt rasch tödlich endet.

Bei tierexperimentellen Versuchen wird meist von einem Endotoxinschock gesprochen, da Endotoxine wegen ihrer reproduzierbaren Schockinduktion bevorzugt eingesetzt werden.

3. Geschichtlicher Hintergrund

Der Begriff Endotoxine wurde erstmals im Jahre 1892 vom Breslauer Bakteriologen PFEIFFER (138) für Substanzen verwendet, die beim Zerfall von Bakterien frei werden. Zwei Jahre später gelang CENTANNI (27) mittels Alkoholfraktionierung die Isolierung einer hochpyrogenen Substanz aus verschiedenen gram-negativen Bakterien.

Die erste Beschreibung der Bacterium-Coli-Sepsis stammt vom deutschen Internisten L.JACOB (70) aus dem Jahre 1909. Zwei Jahre später diskutierte der englische Pathologe H.ROLLERSTON (152) die möglichen pathogenetischen Wirkungen von Bacterium Coli und dessen Endotoxinen am Menschen. A.FELTY und C.KEEFER (39) berichteten 1924 über 20 Fälle von Bacterium-Coli-Sepsis im Patientengut des Johns Hopkins Hospital, Baltimore, USA. Im selben Jahr wies SANARELLI (157) auf Veränderungen des Endothels von Kapillaren und Postkapillaren hin, die er als mögliche Folge einer Endotoxinschädigung auffaßte.

Die Extraktion eines pathogenen Lipopolysaccharid-Protein-Komplexes aus Kulturen gram-negativer Bakterien gelang A. BOIVIN (17) im Jahre 1932.

HARTMANN (57) konnte noch im selben Jahr tierexperimentell die schützende Wirkung von Nebennierenrindenextrakten bei gram-negativer Bakteriämie zeigen.

B.WAISBREN (173) verfasste 1951 eine umfassende Arbeit über Bakteriämien durch gram-negativer Bakterien. Erst 1952 gelang O.WESTPHAL und Mitarbeiter (179) die Gewinnung eines purifizierten und hochtoxischen Endotoxins gram-negativer Bakterien.

Durch Anwendung von Hydrokortison demonstrierten SPINK und Hall (169) im Jahre 1952 die schützende Wirkung von Corticosteroiden verschiedenen Säugetieren. Erst vier Jahre da-

nach berichtete die Arbeitsgruppen von WEIL et al. (180) sowie die von ALTEMEIER (2) über protektive Effekte von Glucocorticosteroiden bei Patienten mit einer durch gram-negative Bakterien verursachten Sepsis.

Die erste Übersichtsarbeit über mögliche hämodynamische Veränderungen nach Endotoxingabe legte 1960 GILBERT (47) vor. Im Jahre 1963 charakterisierten SHUBIN und WEIL (162) die hyperdynamie Verlaufsform des septischen Schock durch gram-negative Bakterien weiter.

Unter Verwendung eines synthetischen Steroids konnte R. LILLEHEI (93) eine höhere Überlebensrate beim Endotoxinschock des Hundes verzeichnen. MOTSAI und Mitarbeiter (121) beschrieben 1970 eine Zunahme des Herzminutenvolumens mit gleichzeitiger Abnahme des peripheren Widerstandes bei Patienten mit septischem Schock.

PITCAIRN und Mitarbeiter (135) fanden 1975, daß die Kombination von Gentamycin mit verschiedenen Steroiden die Überlebensrate von Ratten im Endotoxinschock erhöht.

Hervorragende Ergebnisse publizierte W. SCHUMER (166) im Jahre 1976 bei der Anwendung von Steroiden in einer randomisierten retro- und prospektiven Studie an Patienten mit septischem Schock.

4. Die Natur des Endotoxins

Endotoxine sind Bestandteile der Zellwände gram-negativer Bakterien, die spontan oder nach dem Untergang des Bakteriums freigesetzt werden (127).

Die Zellwand setzt sich aus einer inneren zytoplasmatischen Membran und einer dreischichtigen Außenmembran zusammen, die aus einer Mucopolysaccharid-peptidoglykan-Schicht, einer Phospholipoprotein- und einer Lipopolysaccharid-Schicht besteht (18,19,122).

Verantwortlich für die toxische Wirkung ist der Lipopolysaccharid-Komplex, auch die Lipid-A-Fraktion genannt (145).

Die Wirkungsstärke von Endotoxin ist abhängig vom Extraktions- und Applikationsmodus. Es sind zwei klassische Extraktionsmethoden bekannt. Eine ältere nach Boivin, bei der mit Hilfe von kalter Trichloressigsäure ein unge-reinigter Lipopolysaccharid-Proteinlipid-Komplex extra-ziert werden kann. Ein purifiziertes und hochtoxisches En-dotoxin wird unter Anwendung von warmem Phenolwasser nach der Methode von WESTPHAL gewonnen (17,18,122,179).

5. Klinik des septischen Schocks

Für das Auftreten des septischen Schocks spielen Alter und Geschlecht eine wesentliche Rolle. Vor dem 40. Lebensjahr ist der septische Schock selten, abgesehen von Erkrankungen junger Frauen während der Schwangerschaft bzw. nach Abort oder von Kindern in der Neonatalperiode. Schließt man den septischen Schock nach septischem Abort aus, so sind Männer doppelt so oft betroffen wie Frauen.

Eine nicht geschlechtsgebundene, hohe Inzidenz wird auch bei Patienten, die unter Immunsuppressions-, Chemo-, Ra-

dio- oder Langzeit-Steroidtherapie stehen, beobachtet.

Fast jeder Mensch macht irgend einmal während seines Lebens eine Episode einer Bakteriämie durch, wobei es aber nur bei einer geringen Anzahl von Individuen zur Ausbildung eines septischen Schocks kommt. (82,162)

Escherichia Coli, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa und Proteus mirabilis sind die häufigsten gram-negativen Verursacher des septischen Schocks. Als Eintrittspforte werden vorwiegend der Urogenital-, und der Gastrointestinal-Trakt angesehen, allerdings kann in fast einem Drittel aller Fälle die Eintrittspforte nicht identifiziert werden.

Patienten auf Intensivstationen sind von dieser Komplikation besonders bedroht. Sie erfordern eine engmaschige Überwachung, damit nach frühzeitiger Erkennung sofort Gegenmaßnahmen eingeleitet werden können.

In der Klinik sind zwei Manifestationsformen, nämlich eine hyper- und eine hypodyname Phase des septischen Schocks bekannt.

Die hyperdyname Phase

Diese Phase ist sehr schwer zu diagnostizieren und wird meistens sogar übersehen. Die Patienten zeigen warme und trockene Extremitäten, rosige Gesichtsfarbe und Temperaturen über 38.5 Grad Celsius, die in der Regel von Schüttelfrost begleitet werden.

Diese Symptome werden leicht als Manifestation eines Post-aggressions-Syndroms oder der Grunderkrankung mißdeutet. Bei älteren Patienten kann aufgrund einer zerebralen Minderdurchblutung eine leichte Desorientierung mit akutem Persönlichkeitswandel auftreten.

Bei mehr als der Hälfte der Patienten kann später ein akutes progressives Lungenversagen (ARDS) mit Hyperventila-

tion und begleitender respiratorischer Alkalose beobachtet werden (15,46).

Die Hyperventilation gilt heute als eines der wichtigsten Verdachtsymptome (113,116) und bedarf einer gründlichen differentialdiagnostischen Abklärung.

Das Herzminutenvolumen kann normal bis erhöht sein, eine Tachykardie ist präsent, meistens mit Erniedrigung des peripheren Widerstandes. Gastrointestinale Beschwerden wie Hyperperistaltik und Brechdurchfälle mit Hämatorrhoe werden selten beobachtet.

Bei laborchemischen Untersuchungen zeigt sich eine massive Erhöhung der Indikatoren einer Leberdysfunktion im Serum wie z.B. der SGPT und der SGOT, eine passagere Hyperglykämie mit mäßiger Laktazidose. Gerinnungsanomalien, sichtbar in einer Erniedrigung der partiellen Thromboplastinzeit (PTT), der Blutplättchen und Fibrinogenkonzentration, werden oft festgestellt. Eine Entgleisung des Elektrolythaushaltes mit einer starken Hyperkalämie und Hypokalzämie machen auf die beginnende Dekompensation des Organismus aufmerksam.

Die hypodyname Phase

Diese Phase wird charakterisiert durch die klassischen Symptome des Schocks. Ein Abfall des Herzminutenvolumens mit einer Erhöhung des totalen peripheren Widerstandes bei akutem Blutdruckabfall und rapider Verschlechterung des Allgemeinbefindens mit Bewußtseinsverlust macht den Übergang der hyperdynamen Phase des septischen Schocks in die hypodynamen Phase erkennbar.

Zu diesem Zeitpunkt sind die Kompensationsmechanismen des Organismus nahezu ausgeschöpft. Ohne eine aggressive Intensivtherapie geht diese Phase rasch in einen irreversiblen Schockzustand über.

6. Fragestellung

In früheren Arbeiten wurden akute Veränderungen der Sauerstoffspannung an der Leberoberfläche der Ratte nach intra-peritonealer Gabe von Escherichia-Coli-Endotoxin beschrieben. Eine Veränderung der Gesamtdurchblutung der Leber wurde dabei nicht beobachtet (24,26,49,165).

Ziel der vorgelegten Arbeit war die Untersuchung möglicher Einflüsse von Methylprednisolon beim hyperdynamen Endotoxinschock der Ratte auf:

- a) Herzminutenvolumen und regionale Organdurchblutung,**
- b) Gewebssauerstoffdruck sowie**
- c) Stoffwechselfunktionen der Leber.**

Dabei sollte außerdem eine Dosisabhängigkeit der möglichen Wirkungen von Methylprednisolon-sodium-succinat untersucht werden.

B. MATERIAL UND METHODEN

Die tierexperimentellen Untersuchungen wurden von August 1979 bis März 1980 am Institut für Chirurgische Forschung der Ludwig-Maximilians-Universität, München durchgeführt.

1. Versuchstiere

Für unsere Versuche verwendeten wir männliche Sprague-Dawley Ratten (Dr. IVANOVAS, Medizinische Versuchstierzucht, 7966 Kisslegg, BRD) mit einem Gewicht von 250-400g, denen Nahrung (Tpy C 1000, Fa. Altromin, Tier-Labor-Service Lange Str. 42, 4937 Lage, BRD) und Wasser ad libitum bis kurz vor Versuchbeginn zur Verfügung standen.

2. Versuchsablauf

Die Tiere wurden zunächst durch leichte Narkose mit Äther (Apotheke des Klinikums Großhadern, München) immobilisiert. Die Narkose wurde mit einer intraperitonealen Injektion von 10 ml/kg Körpergewicht einer 3.6% Chlo-ralhydrat Lösung (Apotheke der Universitätskliniken, München) eingeleitet. Zur Aufrechterhaltung der Narkose wurde Choralhydrat in kleineren Dosen über einen Katheter in der Peritonealhöhle nachinjiziert.

Nach Fixierung der Tiere in Rückenlage auf einer geheizten Kleintieroperationsplatte, wurde die mit einer rektalen Sonde gemessene Temperatur zwischen 36 und 37 Grad Celsius gehalten.

Um eine optimale Sauerstoffversorgung der Versuchstiere zu gewährleisten, erfolgte nach Tracheotomie die endotrachea-

le Intubation mit einer Polyäthylentrachealkanüle.

Die Tiere atmeten spontan Raumluft, die mit Sauerstoff (1 l/Std.), angereichert war.

Die leichte Äthernarkose führte zu einer verstärkten Sekretbildung in den Bronchien. Um Obstruktionen der Atemwege zu verhindern wurden die Tiere über die Trachealkanüle in regelmäßigen Abständen abgesaugt.

Unter Schonung des N. vagus wurde die rechte A. carotis communis freigelegt und von der Ansa cervicalis abpräpariert. Nach Eröffnung der Arterie konnte ein silikonisierter Polyäthylenkatheter PE 50 (Intramedic, i.D. 0,58 mm, ä.D. 0,965 mm Fa. Clay Adams Div. of Becton Dickinson Co., Parsippany, New Jersey, USA) bis in den linken Ventrikel vorgeschoben werden.

Nach Anschluß des Katheters an ein Statham-Element (Modell PD 23 ID, Fa. Gould Inc., 2230 Statham Blvd. Oxnard, California, USA) konnte der Ventrikeldruck in elektrische Signale umgewandelt und mit Hilfe eines Monitors (Modell 746 A, Fa. Mela, München, BRD) optisch dargestellt werden. Die richtige Platzierung dieses Katheters konnte anhand der im Vergleich zu Aorta grösseren Druckkurvenamplitude des linken Ventrikels kontrolliert werden.

Die intravenöse Gabe von Medikamenten erfolgte über einen in die V. jugularis externa eingeführten Katheter.

Über die rechte A. femoralis wurde ein Zugang für die blutige Messung des arteriellen Drucks mit einem weiteren Statham-Element, das an einen Bedsidemonitor (Modell 702 M, Fa. Mela GmbH, München, BRD) angeschlossen war, geschaffen. Zur Entnahme von arteriellen Blutproben wurde ein Katheter bis in die linke iliaca vorgeschoben. Alle Katheter waren mit einer heparinisierten Kochsalzlösung (50 I.E./ml) gefüllt und wurden post mortem auf ihre richtige Lage kontrolliert.

Eine kleine Laparotomie in der Linea alba der Regio epi-

gastrica ermöglichte die Darstellung der Leberoberfläche zur Messung des Gewebesauerstoffdruckes.

Nach einer Erholungszeit von 30 Minuten wurden die Messungen der pO_2 -Ausgangswerte an der Leberoberfläche durchgeführt und² die Wunde in der Bauchwand anschließend mit einer zweischichtigen lockeren Naht verschlossen. So konnte ein Flüssigkeitsverlust durch Verdunstung verhindert werden, seltene Sickerblutungen aus den Wundrändern wurden gestillt.

Die Überwachung der Herztätigkeit erfolgte durch ein EKG, Ableitung I nach Einthoven, das auf einem Monitor (SIRE-CUST 304 D, Fa. Siemens AG., München, BRD) dargestellt wurde.

Die insgesamt 36 verwendeten Versuchstiere wurden nach Beendigung der Präparationsphase wie folgt zugeteilt: Vor Beginn der Versuchsserie waren von einer unabhängigen Person mit Buchstaben von A bis D markierte Zettel in 36 Briefumschläge gesteckt und diese anschließend fest verschlossen worden. Sodann wurden die Briefumschläge gemischt und fortlaufend von 1 bis 36 nummeriert.

Nach Präparation und Bestimmung der Ausgangswerte wurde jeweils der die entsprechende Versuchsnummer tragende Briefumschlag geöffnet, und das Tier entsprechend dem auf dem Zettel stehenden Buchstaben der jeweiligen Versuchsgruppe zugeteilt. Die genaue Beschreibung der Versuchsgruppen findet sich im Anschluß an dieses Kapitel.

Gemäß der Gruppeneinteilung applizierten wir über den intraperitonealen Katheter entweder 1.5 ml sterile Kochsalzlösung (NaCl 0.9%, Fa. Delta Pharma, Klemenz GmbH, Pfullingen, BRD) oder 25 mg/kg Körpergewicht eines gereinigten Escherichia-Coli-Endotoxins (Lipopolysaccharid B:0111, Difco Laboratories, Detroit, Michigan, USA) in 1,5 ml 0,9 % NaCl gelöst.

Die Gabe von Methylprednisolon-sodium-succinat (Urbason

solubile, Fa. Hoechst AG., Frankfurt, BRD) in einer Dosierung von 30 mg/kg Körpergewicht erfolgte über den Katheter in der Vena jugularis externa 30 min. nach der intraperitonealen Applikation von NaCl bzw. Endotoxin.

Während der nun folgenden 6-stündigen Beobachtungsphase wurden der systolische, diastolische und der mittlere arterielle Blutdruck fortlaufend registriert und stündlich protokolliert.

Nach Beendigung des Versuches führten wir eine erneute pO_2 -Messung an der Leberoberfläche durch.

Um die Gerinnung von Blutproben nach der Entnahme zu verhindern, erhielten die Versuchstiere kurz vor Versuchsende eine intravenöse Dosis von 1500 I.E. Heparin (Thrombophob, Fa. Nordmark GmbH, Norstedt, BRD).

Zur Bestimmung der regionalen Organdurchblutung und des Herzminutenvolumens injizierten wir in den linken Ventrikel etwa 300000 Sr-85 markierte Microspheres (3 M Co., St. Paul, Minnesota, USA), die in 0.5 ml physiologischer Kochsalzlösung durch gründliches mechanisches Schütteln suspendiert waren. Mit Beginn der Microspheres-Injektion, die in der Regel 15 Sekunden dauerte, erfolgte die Abnahme einer 1 ml Referenzprobe aus der linken Femoralarterie mit Hilfe einer Präzisionspumpe (Modell 901, Harvard App., Ma., USA).

Im Anschluß wurden ca. 10 ml arterielles Blut aus dem linken Ventrikel für die laborchemischen Untersuchungen entnommen. Die Versuchstiere wurden durch intravenöse Injektion einer 2 molaren KCl-Lösung getötet.

Zur Bestimmung der regionalen Durchblutung entnahmen wir insgesamt 21 Organproben. Die Proben von Kleinhirn, Großhirn, linker und rechter Lunge, Vorhof, Ventrikel, Antrum und Fundus des Magens, Pankreas, Duodenum, Dünndarm, Dickdarm, Milz, linker und rechter Niere und Nebenniere, Mesenterium und Muskelgewebe wurden unmittelbar

nach der Entnahme mit Hilfe einer Präzisionswaage (Modell PL 200, Fa. Mettler GmbH, Giesen, BRD) gewogen.

VERSUCHSABLAUF

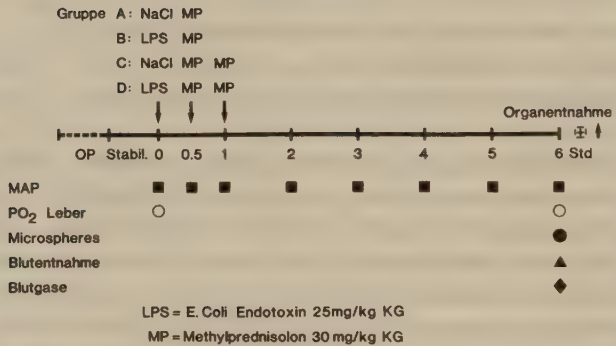


Abbildung 1: Ablauf der Versuche in Gruppe A und C : gesunde Ratten, und Gruppe B und D : Ratten im Endotoxinschock. Alle vier Versuchgruppen bekamen Methylprednison, die Gruppe C und D erhielten eine zusätzliche Dosis 1 Stunde nach Endotoxininjektion. Gemessen wurden der Blutdruck, die regionale Organdurchblutung, der pO₂, die laborchemischen Parameter und die Blutgase.

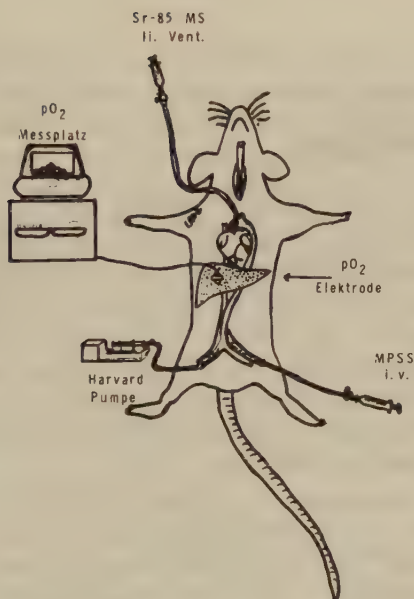


Abbildung 2: Halbschematische Darstellung des Versuchsaufbaus. Nähere Erläuterung siehe Text.

Die Messung der Radioaktivität in den verschiedenen Proben erfolgte dann mittels eines Vielkanal-Auto-Gammascintillationszählers (Scintillations-Spectrometer, Modell 5986, Packard Inst. Inc., Dawners Grove, Illinois, USA).

Die Zählung der Gammastrahlung aus den Organproben erfolgte in dem für das Isotop Sr-85 spezifischem Hauptenergiebereich von 460 bis 570 keV. Für die Berechnung der regionalen Organdurchblutung und des Herzminutenvolumens aus der gemessenen Aktivität benützten wir ein dafür speziell entwickeltes Computerprogramm (165). Weitere Einzelheiten über dieses Programm werden im Detail bei der Beschreibung der Microspheres-Methode besprochen.

3. Gruppenzuteilung

Wie schon oben erwähnt, wurden die Tiere randomisiert 4 unterschiedlichen Versuchsgruppen zugeteilt.

Um die gewählten Dosen sowohl von Escherichia Coli Endotoxin als auch von Methylprednisolon auf die Letalität bzw. Überlebensrate zu testen, starteten wir einen Vorversuch mit 20 Sprague-Dawley Ratten. Es sollte nämlich verhindert werden, daß die Tiere einerseits bereits vor Versuchsende starben, andererseits sollte aber auch ein effektiver Dosisbereich gewährleistet sein.

In den Vorversuchen erhielten die Tiere im Wachzustand eine Dosis von 25 mg/kg Körpergewicht Endotoxin intraperitoneal, bei der Hälfte der Tiere wurden 30 Minuten nach der Endotoxingabe 30 mg/kg Körpergewicht Methylprednisolon-sodium-succinat intraperitoneal injiziert.

In den ersten 12 Stunden wurden die Tiere kontinuierlich beobachtet. Lebten diese Tiere am Tag 7 noch, wurden sie als Überlebende gewertet. Nachdem die Tiere mit Äther getötet worden waren, erfolgte nach der Sectio eine grob makroskopische Untersuchung.

Nach Beendigung dieser Vorversuche begannen wir mit der akuten Versuchsserie an 36 Ratten.

Die Tiere dieser Versuchsserie waren in vier Gruppen von je 9 Tiere (A bis D) unterteilt. Die Gruppen **A** und **C** sind als **Kontrollgruppen** und die Gruppe **B** und **D** als die dazugehörigen **Versuchsgruppen** zu betrachten.

Aus verschiedenen technischen Gründe mußten insgesamt 7 Versuche aus der Serie ausgeschlossen werden.

Den Tieren der **Gruppe A** wurden nach Beendigung der Präparation und der Erholungsphase 1.5 ml einer isotonischen

Kochsalzlösung über den Katheter in die Peritonealhöhle injiziert. Eine halbe Stunde danach bekamen diese Tiere eine intravenöse Gabe von 30 mg/kg KG **Methylprednisolon-sodium-succinat** . Die Fallzahl betrug n=6.

Anstelle von isotonischer Kochsalzlösung bekamen die Ratten der **Gruppe B** 25 mg/kg KG des **Escherichia-Coli-Endotoxins** , die Applikation von **Methylprednisolon** erfolgte wie bei der Gruppe A. Die Fallzahl betrug n = 9 .

Um eine mögliche Dosisabhängigkeit der Wirkung von Methylprednisolon feststellen zu können, bildeten wir die Gruppen C und D. Die Ratten der **Gruppe C** bekamen 1.5 ml einer isotonischen **Kochsalzlösung** intraperitoneal und nach **30** und **60** Minuten intravenös 30 mg/kg KG **Methylprednisolon**. Die Fallzahl betrug n = 7

Wir applizierten bei der **Gruppe D** eine Dosis von 25 mg/kg Körpergewicht des **Escherichia-Coli-Endotoxins** i.p., während die Injektion von **Methylprednisolon** wie bei der Gruppe C durchgeführt wurde. Die Fallzahl betrug ebenfalls n = 7

Übersicht der Versuchsgruppeneinteilung

GRUPPE A 3 ml NaCl i.p.

30 mg/kg MP i.v. 30 Min. nach NaCl

GRUPPE B 25 mg/kg Endotoxin i.p.

30 mg/kg MP i.v. 30 Min. nach Endotoxin

GRUPPE C 3 ml NaCl i.p.

30 Min.

30 mg/kg MP i.v. nach NaCl

60 Min.

GRUPPE D 25 mg/kg Endotoxin i.p.

30 Min.

30 mg/kg MP i.v. nach Endotoxin

60 Min.

4. Laborchemische Untersuchungen

Nach der Entnahme der arteriellen Blutproben aus dem linken Ventrikel haben wir diese, um eine Beimischung von Raumluft zu verhindern, luftdicht verschlossen und aus ihnen unmittelbar danach mit Hilfe eines Blutgasanalysators (Combi-Analysator D, Fa. Eschweiler und Co., Kiel, BRD) die Werte für pO_2 , pCO_2 , O_2 -Sättigung, pH, Basenüberschuß, Standardbicarbonat und Hb ermittelt.

Das Gesamt-Bilirubin bestimmten wir nach der Methode JENDRASSIK-GRÄF, indem wir das Bilirubin im Serum mit Hilfe von Coffein mit diazotierter Sulfanilsäure (Biochem. Reagenzien, Fa.Boehringer Mannheim, Mannheim, BRD) zu Azobilirubin koppelten. Die Bilirubinkonzentration ist in diesem Ansatz proportional zur Farbintensität und kann nach Zugabe von reinem Tartrat-NaOH bei einer Wellenlänge von 578 nm Hg, mit einem Extinktionsphotometer (Eppendorf Photometer, Fa. Netheler und Hinz, Hamburg, BRD) gemessen werden.

Die Bestimmung der Aktivität der Glutamat-Oxalacetat-Transaminase im Serum (SGOT) erfolgte nach BERGMAYER und BERNT (11). Nach dieser Methode wird die SGOT Aktivität mit Hilfe einer Indikatorreaktion, bei der NADH die Meßgröße ist, gemessen.

GOT

Ketoglutarat + L-Aspartat $\rightleftharpoons$ L-Glutamat + Oxalacetat

MAD

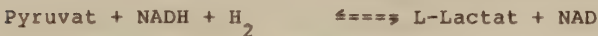


Die Extinktionsbestimmung von NADH erfolgte ebenfalls photometrisch bei einer Wellenlänge von 340 nm. Die Aktivität der Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT) wurde ebenfalls nach BERGMAYER und BERNT (11) indirekt aus der Aktivität der NADH bestimmt.

GPT



LDH



Eine Bestimmung der gamma-Glutaryl-Transferase im Serum konnte auf Grund der zu niedrigen erhaltenen Aktivitätswerte nicht durchgeführt werden.

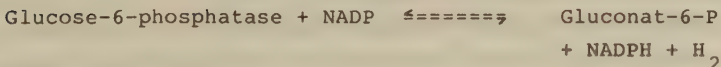
Für alle der oben beschriebenen Enzymaktivitätsbestimmungen verwendeten wir "Optimierte Standard Methoden" (Diagnostika, Fa. Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim, BRD).

Die Glucose im Serum bestimmten wir nach der Hexokinase-Methode und dem Testprinzip:

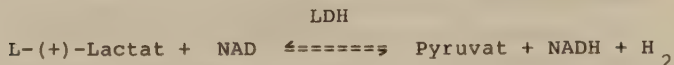
HK



G6P-HD

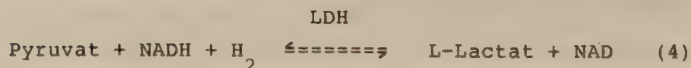
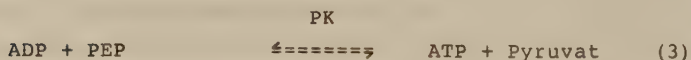
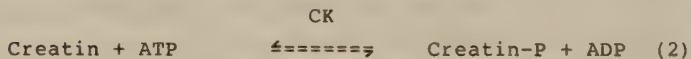
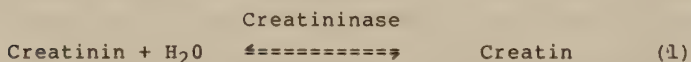


Die NADPH-Zunahme, gemessen anhand der Extinktionsänderung bei 340 nm, ist der Glucosekonzentration proportional. Laktat wurde ebenfalls enzymatisch nach HOHORST (66) bestimmt



Dabei ist die NADH-Bildung, gemessen an der Extinktionszunahme bei 340 nm, die Meßgröße.

Die Bestimmung des Creatinins im Serum erfolgte enzymatisch nach dem Testprinzip:

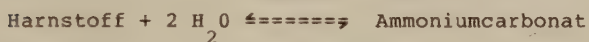


Die Harnstoffkonzentration im Serum wurde unter Anwendung des enzymatischen Farb-Testes (Monotest-A-Harnstoff, Fa. Boehringer-Mannheim, Mannheim, BRD) nach der Urease/Berthelot-Methode bestimmt. Harnstoff wird zu Ammoniak hydrolysiert, dieses reagiert unter Bildung eines Indophe-

nol-Farbstoffes mit Phenol und Hypochlorid. Im Wellenlängenbereich zwischen 530-570 nm ist die Intensität der Färbung proportional zur Harnstoffkonzentration.

Die Gleichung der Reaktion ist:

Urease



Die Elektrolyte Natrium, Kalium und Calcium wurden flammenphotometrisch bestimmt (Modell FCM 6341, Fa. Eppendorf, Gerätebau Netheler und Hinz GmbH, Hamburg, BRD).

Die Osmolarität wurde durch Gefrierpunktserniedrigung mit einem Mikroosmometer (Fa. Knauer, Berlin, BRD) bestimmt.

5. Messungen des lokalen Gewebesauerstoffdruckes

Die meisten parenchymatösen Organe besitzen keine Möglichkeit, Sauerstoff zu speichern. Deshalb benötigen sie eine kontinuierliche Sauerstoffzufuhr, um die erforderliche Energie bereitzustellen. Nur der im Myoglobin gebundene Sauerstoff kann das Eintreten einer Anoxie um eine kurze Zeit verzögern. Anoxie kann von den Organen daher nur kurz toleriert werden (96).

Mit Hilfe von Spezialelektroden kann nach dem polarographischen Prinzip die aktuelle Sauerstoffspannung in den verschiedenen Geweben gemessen werden.

Wird zwischen einer Platin- und einer AgCl-Bezugselektrode, die über eine leitfähige Lösung in Verbindung stehen, eine Spannung von 600-800 mV angelegt (33), so entsteht durch mehrere elektrochemische Reduktionsvorgänge Wasser, wobei ständig Sauerstoff verbraucht wird. Der resultierende Elektrodenstrom ist somit von der Höhe des pO_2 im Einzugsbereich der Platindrähte abhängig (78).

a) Die Mehrdrahtoberflächenelektrode

Die Platinmehrdrahtelektrode nach KESSLER-LÜBBERS ermöglicht eine kontinuierliche Registrierung des Sauerstoffpartialdruckes an verschiedenen Stellen einer Gewebsoberfläche gleichzeitig ohne eine lokale Druckischämie zu verursachen (78). Die nach dem CLARK Prinzip (33) gebaute Elektrode besteht aus 8 Platindrähten mit einem Durchmesser von je 15 μm , die auf einer Fläche von 0.5 cm^2 zufällig verteilt und voneinander isoliert sind (76). Jeder Platindraht ist in der Lage, ein Einzugsgebiet von 25-30 μm Radius zu erfassen.

Die ringförmige Bezugselektrode aus Silber/Silberchlorid ist durch eine mit 0.2 molarer KCl-Lösung getränkte 15 μm starke Zellophanmenbran mit der Anode verbunden und mit einer 12 μm starken Teflonmembran nach außen dicht verschlossen. Beide Membranen gewährleisten eine konstante Diffusionsstrecke von ca. 27 μm . Die Elektrode wird in einem Aufsetzring aus Acrylglas in Position gehalten, der durch Kapillaradhäsion auf der Gewebeoberfläche festgehalten wird. Positionswechsel erfolgen mit Hilfe eines Mikro-manipulators .

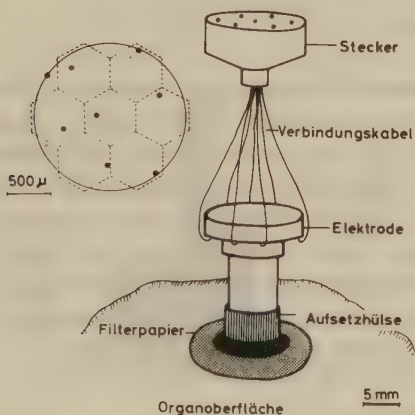


Abbildung 4: Halbschematische Darstellung einer MDO-Elektrode nach KESSLER und LÜBBERS zur Oberflächen-sauerstoffpartialdruck-Messung.

b) Eichung

Um Bezugswerte zu erhalten wird die MDO-Elektrode vor und nach jedem Meßvorgang in eine 0.9% NaCl-Eichlösung eingebracht, die entweder von einem Gemisch aus 5% Sauerstoff und 95% Stickstoff oder reinem Stickstoff durchperlt wird. Eine konstante Eich- bzw. Körpertemperatur ist erforderlich, denn Temperaturänderungen verursachen eine lineare Veränderung des Meßsignals (96). Bei längeren Meßperioden muß öfters, in etwa stündlichen Abständen geeicht werden, da die Elektrode pro Gebrauchsstunde eine lineare Drift von etwa 5% aufweist.

c) Meßplatz

Die gemessenen Stromstärken werden analog in einem Multi-kanal-System verstärkt. Die Werte werden dann digitalisiert und durch einen Rechner Modell PDP 11/03 (Digital Equipment Co., Maynard, Massachusetts, USA) verarbeitet. Mit Hilfe dieses Computers wird eine schnelle, simultane Darstellung aller Einzel-Meßwerte bzw. von pO_2 -Profilen oder Histogrammen ermöglicht. Der Meßplatz wird als pO_2 -System Dortmund industriell hergestellt. (Fa. MIT, Promenadenpl.40, 8000 München, BRD)

d) Histogramme

Nur pO_2 -Profile sind zur Beurteilung der Sauerstoffversorgung eines Organes geeignet, da sie Auskünfte über die Grenzen enthalten, innerhalb welcher die individuellen pO_2 -Meßwerte zum Zeitpunkt der Messung schwanken. Werden die pO_2 -Meßwerte schrittweise in Klassen von je 5 bzw. 10 mmHg eingeteilt, so findet sich im Normalfall eine glockenförmige Verteilung (GAUß'sche Verteilung) des Hi-

stogramms, welche die Streuung der Einzelwerte um den mittleren Gewebe- pO_2 darstellt (96,97).

Um statistisch relevante Ergebnisse zu erzielen, ist die Gewinnung von mindestens 80 Meßwerten von der Oberfläche des zu untersuchenden Organs erforderlich.

Bei physiologischer Sauerstoffversorgung findet sich ein normal verteiltes pO_2 -Histogramm (Abb.5); Veränderungen der Form und Lage auf der pO_2 -Achse des Histogramms lassen Schlußfolgerungen auf Art und Ursache der lokalen Störung zu (78,79,96).

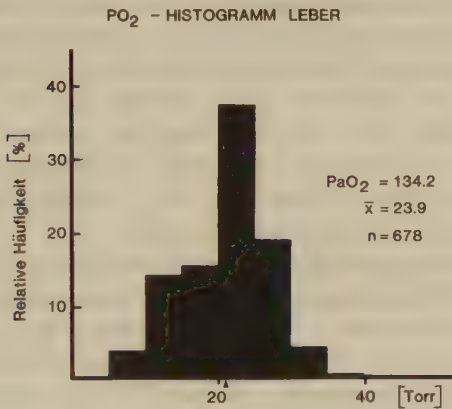


Abbildung 5: pO_2 -Histogramm der Rattenleber. In dem Summenhistogramm aus 9 Einzelhistogrammen von 9 verschiedenen Ratten sind auf der Abszisse die pO_2 -Werte in Klassen zu je 5 mmHg aufgetragen, auf der Ordinate ist die Häufig-

keitsverteilung einzelner pO_2 -Werte für jede Klasse in Prozent dargestellt. Die glockenförmige Verteilung der pO_2 -Werte um den Mittelwert von 20 mmHg läßt auf eine normale O_2 -Versorgungslage in der Leber schließen. Eine Linksverschiebung der pO_2 -Verteilungskurve hin zu niedrigeren Werten, sowie ein Zerfall der Glockenkurve würde auf eine Anoxie- bzw. Hypoxie hinweisen (79).

6. Hämodynamische Studien

Vor 25 Jahren beschrieb SAPIRSTEIN (159) eine neue Methode zur Bestimmung der Verteilung des Herzminutenvolumens auf die verschiedenen Organe. Diese Methode basiert auf der proportionalen Verteilung eines Isotopes nach intravasaler Applikation gemäß der aktuellen Organdurchblutung.

RUDOLPH und HEYMANN (151) modifizierten diese Methode 1967, indem sie die Benutzung von radioaktiv-markierten Partikeln aus Plastik (Microspheres) einführten, die 1971 von SASAKI (160) und MENDELL (111) gleichzeitig zum ersten Mal an der Ratte angewendet wurden.

WYLER und Mitarbeiter (186) untersuchten mit Hilfe dieser Methode die Wirkungen von Endotoxin auf die Verteilung des Herzminutenvolumens beim Kaninchen. Die Microspheres-Methode hat in den folgenden Jahren große Bedeutung für die Kreislaufforschung zur Analyse der regionalen Organdurchblutung gewonnen (116).

a) Die Microspheres-Methode

Das Prinzip basiert auf der Injektion von radioaktiv-markierten Microspheres als Indikator im Blutkreislauf und deren nahezu vollständiger Extraktion infolge Sequestrierung im Kapillarbett nach der ersten Passage. Wird gleich-

zeitig während der Microspheres-Injektion eine arterielle Referenzprobe mit bekanntem Zeitvolumen abgenommen, so können das Herzminutenvolumen und die aktuelle Durchblutung der verschiedenen Organe berechnet werden.

Die Microspheres sind kleine Partikel aus chemisch inertem Plastik mit einem spezifischen Gewicht von 1.3 g/l, die mit einem gammastrahlenden Isotop markiert sind und sich rheologisch ähnlich den Erythrozyten verhalten. Für unsere Versuche verwendeten wir Sr-85-markierte Tracer-Microspheres (3M Company, St. Paul, Minnesota, USA) mit einem mittleren Durchmesser von 15 ± 5 μ m.

Den Versuchstieren wurden in der Regel etwa 300.000 Microspheres mit einer Gesamtaktivität $I = 550.000$ cpm während 20 Sekunden in den linken Ventrikel injiziert.

Die Restaktivität I_s in der Spritze wurde im Gammaskpektrometer bestimmt, so daß die effektiv injizierte Aktivität:

$$I = I_o - I_s$$

errechnet werden konnte. Die Anzahl n effektiv injizierter Microspheres ergibt sich aus dem Quotient:

$$n = I / R$$

wobei R (cpm/MS) die Aktivität des einzelnen Partikels angibt.

Ab Beginn der Injektion wurde für 1 min eine Referenzprobe mit Hilfe einer Präzisionspumpe (Modell 901, Harvard Apparatus, Millis, Massachusetts, USA) bei konstanter Entnahmegeschwindigkeit Q_{ar} von 0.745 ml/min. aus der Arteria

femoralis abgezogen.

Aus der gemessenen Aktivität der arteriellen Referenzprobe I_{ar} und der injizierte Gesamtaktivität I kann das Herzminutenvolumen (l/min) nach folgender Formel bestimmt werden:

$$HMV = I \times Q_{ar} / I_{ar} \times 1000$$

Zur Berechnung der regionalen Durchblutung (ml/min x g) eines Organs müssen die Aktivität I_t im Organ und das Organgewicht W (g) bekannt sein. Deshalb mußten alle 2l der entnommenen Organe nochmals gewogen werden. Die vorgewogene Differenz von gefüllten (W_2) und leeren (W_1) Proberöhrchen ergibt das Organgewicht:

$$W = W_2 - W_1$$

So läßt sich die regionale Organdurchblutung aus :

$$RBF = I_t \times Q_{ar} / I_{ar} \times W$$

errechnen. Die Radioaktivität in den 2l verschiedenen Röhrchen mit Gewebeproben wurde mit einen Vielkanal-Gammascintillationszähler bestimmt.

Zu diesen Zweck haben wir für das Sr-85-Isotop ein sogenanntes Fenster im Hauptenergiebereich von 460 bis 570 KeV mit einen Energiemaximum von 514 KeV am Gamma-Zähler eingestellt und die in der Gewebeprobe vorhandene Radioaktivität durch die Anzahl der Impulse pro Zeiteinheit (cpm)

innerhalb dieses Bereiches quantifiziert.

SCHOSSER und Mitarbeiter (166) entwickelten 1979 ein Computerprogramm, das die Umrechnung der gemessenen Radioaktivität der verschiedenen Organproben auf die regionale Organdurchblutung und die Berechnung des Herzminutenvolumens ermöglicht. Dieses als MIC II bekannte Programm wurde auf einem Rechner (HP 9830, Hewlett-Packard, Palo Alto, California, USA) angewandt.

b) Herzfrequenz

Die Herzfrequenz der Versuchstiere konnte wegen der hohen Werte mit dem zur Verfügung stehenden Bedside Monitor nicht zuverlässig registriert werden.

Aus diesem Grund mußte auf die Darstellung der Herzfrequenz in der vorgelegten Arbeit verzichtet werden.

7. Statistische Auswertung

Alle unsere Versuchsergebnisse wurden mit Hilfe des **t-Tests** nach STUDENT für unabhängige Stichproben bzw. mit dem t-Test für paarige Stichproben auf signifikante Abweichungen der Mittelwerte geprüft.

Signifikante Unterschiede mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% ($p < 0.05$) werden in den folgenden Tabellen mit den Zeichen (*) gekennzeichnet, während das Symbol (**) für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 1% ($p < 0.01$) sowie (***) für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 0.1% benutzt wird.

Auf den Abbildungen sind stets die Mittelwerte $\bar{x}$ sowie der mittlere Fehler des Mittelwerts (SEM) dargestellt.

C. ERGEBNISSE

1. Vorversuche

Die intraperitoneale Injektion des Escherichia Coli Endotoxins in einer Dosierung von 25 mg/kg Körpergewicht bewirkte eine Letalität von 80% der jungen Sprague-Dawley Ratten innerhalb der ersten 24 Stunden. Bereits 30 Minuten nach der intraperitonealen Injektion des Endotoxins konnten wir eine deutliche zerebrale Verlangsamung der Tiere, sowie ein Aufrichten der Körperbehaarung, Apathie und eine Kauerstellung beobachten. Die Tiere verharrten in dieser Stellung bis zum Tod. In sehr unregelmäßigen Zeitabständen konnten kurze Schüttelfrostanfälle beobachtet werden. Die Ratten starben in der Regel in den ersten zwölf Stunden der Beobachtungsperiode nach starken Streckkrampfepisoden. Mit der therapeutischen intraperitonealen Gabe von hochdosiertem Methylprednisolon-sodium-succinat (30 mg/kg Körpergewicht) konnte eine Überlebensrate von 100 % während der 7-tägigen Beobachtungsperiode erreicht werden. Der oben beschriebene Verlauf nach der Endotoxininjektion konnte, bis auf den letalen Ausgang, auch bei mit den Methylprednisolon behandelten Ratten beobachtet werden. Allerdings wiesen diese Tiere ab dem dritten Tag nach der Endotoxingabe Konjunktival- und Nasenblutungen auf. Bei der makroskopischen Untersuchung der Lunge fanden wir in beiden Versuchsgruppen fleckförmige hämorrhagische Bezirke; die mit Methylprednisolon behandelten Ratten ließen jedoch geringere und diskretere Veränderungen erkennen. Die intestinalen Organe zeigten keine erkennbaren Veränderungen. Eine histologische Untersuchung der Organe wurde nicht durchgeführt.

2. Hauptversuche

a) Arterieller Blutdruck

Die Werte des arteriellen Blutdrucks waren während der gesamten Versuchsdauer nahezu konstant (Tabelle 1)

Tabelle I: Blutdruckwerte in mmHg. Angegeben ist der Mittelwert, SEM in Klammern

	Kontrolle	1 Std.	3 Std.	6 Std.
Gruppe				
A	112(4.8)	109(6.3)	120(4.9)	100(4.2)
B	109(8.0)	117(7.4)	110(9.3)	103(5.7)
C	102(4.6)	100(6.4)	99(5.0)	108(6.4)
D	113(6.4)	108(3.2)	115(9.0)	114(7.3)

b) Herzminutenvolumen

Der Kontrollwert des Herzminutenvolumens von 0.272 (ml/min x g) Tab.II wurde von elf gesunden Sprague-Dawley Ratten, die nach der schon oben beschriebenen Methode präpariert und nach 6-stündiger Beobachtungszeit getötet wurden, ermittelt.

Wir konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Werten der Kontrolltiere und der Versuchstiere sowie zwischen den Gruppen A und C bzw. der Versuchsgruppen B und D feststellen.

Tabelle II: Herzminutenvolumen bei Versuchsende
(ml/min x g) , Mittelwerte $\pm$ (SEM)

Kontrolle	0.272 $\pm$ (0.02)
A	0.294 $\pm$ (0.02)
B	0.239 $\pm$ (0.02)
C	0.234 $\pm$ (0.02)
D	0.292 $\pm$ (0.02)

d) Regionale Organdurchblutung

Die regionale Organdurchblutung (ml/min x g) wurde für alle 4 Versuchsgruppen sechs Stunden nach der intraperitonealen Injektion von NaCl bzw. des Endotoxins bestimmt (Tabelle III).

Wie aus Tabelle III zu ersehen ist, fanden sich in keiner Gruppe signifikante Unterschiede für die regionale Durchblutung von Gehirn, Lunge, Herz, Magen, Dünndarm, Dickdarm, Pankreas, Milz, art.Leberfluß, Niere, Nebenniere und Mesenterium. (s. Abb.6, 8, 10)

Eine signifikante Zunahme (*) der portal-venösen Leberdurchblutung konnte zwischen den Werten des Verfahrens A und des Verfahrens B festgestellt werden. (s. Abb.8)

Ebenso konnte eine signifikante Differenz der Lebergesamtdurchblutung in der Gruppe A im Vergleich zu den errechneten Werten der Gruppe B , sowie zwischen der Gruppen C und den Werten der Gruppe D (**) festgestellt werden. (s. Abb.8)

Tabelle III: Regionale Organdurchblutung (ml/min x g), der mit Sr-85-markierten Microspheres mit einen mittleren Durchmesser von 15 μ m untersuchten Organe in den vier Gruppen nach Versuchsende. Angegeben sind Mittelwerte $\pm$ SEM. Signifikanz: (*) $p < 0.05$, (**) $p < 0.01$. n = Anzahl der Versuchstiere.

Organ	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	Gruppe D
Gehirn	1.73(0.6)	1.18(0.2)	1.84(0.6)	1.58(0.2)
Lunge	1.99(0.8)	1.17(0.4)	1.99(0.8)	1.87(0.8)
Herz	3.19(1.4)	4.04(1.7)	3.20(1.3)	5.47(0.8)
Magen	0.88(0.1)	0.53(0.1)	0.57(0.2)	0.68(0.1)
Duodenum	7.52(1.1)	8.01(1.1)	7.95(0.8)	8.63(0.7)
Dünndarm	4.89(0.1)	5.39(0.6)	4.80(0.5)	6.10(0.7)
Dickdarm	1.48(0.3)	1.30(0.7)	1.35(0.1)	1.36(0.2)
Pankreas	0.59(0.1)	0.28(0.0)	0.43(0.7)	0.60(0.2)
Milz	2.26(0.5)	2.19(0.3)	2.88(0.7)	1.84(0.3)
Art. Leberfluß	0.41(0.1)	0.42(0.1)	0.29(0.1)	0.30(0.1)
port. Fluß	1.99(0.3)	2.51(0.2) *	2.04(0.3)	2.43(0.3)
Leber ges.	2.39(0.3)	2.89(0.3) *	2.29(0.3)	2.52(0.2) **
Niere	5.31(0.9)	5.23(0.7)	5.66(0.8)	5.64(0.7)
Nebenniere	4.47(0.7)	6.23(1.6)	5.30(1.1)	8.65(2.2)
Mesenterium	0.35(0.1)	0.24(0.0)	0.29(0.1)	0.33(0.0)
n	7	9	7	7

Tabelle IV: Prozentualer Durchblutungsanteil der untersuchten Organe am Herzminutenvolumen (%) in den vier Versuchsgruppen jeweils am Versuchsende. (Mittelwerte $\pm$ SEM). Signifikanz: (*) $p < 0.05$, (**) $p < 0.01$. n = Anzahl der Versuchstiere.

Organ	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C	Gruppe D
Gehirn	2.84(0.9)	2.35(0.5)	3.48(1.1)	2.71(0.4)
Lunge	2.24(0.6)	1.93(0.5)	2.73(1.3)	2.12(1.0)
Herz	3.31(0.7)	4.45(2.3)	3.52(1.7)	6.99(2.8)**
Magen	1.63(0.3)	1.25(0.1)	1.72(0.2)	1.25(0.1)
Duodenum	4.49(0.5)	6.75(0.6)*	5.96(0.7)	6.18(0.4)
Dünndarm	***10.02(1.1)	17.36(0.5)	11.49(1.6)	14.90(1.5)
Dickdarm	3.15(0.5)	3.07(0.2)	3.64(0.5)	2.93(0.4)
Pankreas	0.12(0.0)	0.23(0.0)	0.13(0.0)	0.16(0.0)
Milz	1.08(0.2)	1.39(0.3)	1.58(0.3)	1.04(0.1)
Art.Leberfluß	4.30(1.0)	5.13(0.6)	3.33(0.7)	3.65(0.8)
port. Fluß	23.46(1.5)	31.56(0.6)	25.30(2.1)	26.42(1.4)*
Leber ges.	25.13(2.6)	35.92(0.8)	28.63(1.7)	28.77(1.7)
Niere	12.17(1.9)	14.88(1.5)	13.00(1.3)	12.97(1.4)
Nebenniere	0.29(0.0)	0.46(0.1)	0.34(0.1)	0.55(0.1)
Mesenterium	1.08(0.3)	0.92(0.1)	0.60(0.1)	0.88(0.1)
n	7	9	7	7

Signifikante Unterschiede sind durch (*) für Vertrauenswerte von 95%, (**) für Vertrauenswerte von 99% und mit (***) für Vertrauenswerte von 99.9% Zuverlässigkeit, gekennzeichnet.

In der Tabelle IV ist die regionale Organdurchblutung als Anteil des Herzminutenvolumens (%) für alle 4 Versuchsgruppen dargestellt.

Signifikante Unterschiede beim Vergleich der Werte der Versuchsgruppen mit den zugehörigen Kontrollen wurden in Gehirn, Lunge, Magen, Dickdarm, Pankreas, Milz, art. Leberfluß, Niere, Nebenniere und Mesenterium nicht festgestellt (Abb. 7, 9, 11).

Der prozentuale Anteil der Herzdurchblutung am Herzminutenvolumen war für die Gruppe C im Vergleich zur Gruppe D hochsignifikant (**) erhöht (Abb.7).

Ebenfalls signifikant war die Zunahme des Anteils der Dünndarmdurchblutung am Herzminutenvolumen in der Kontrolle A im Vergleich zur Gruppe B (Abb. 11).

Der prozentuale Anteil der Dickdarmdurchblutung am Herzminutenvolumen stieg gegenüber der Kontrolle A bei den Tieren mit Endotoxin und MPSS-Therapie (B) hochsignifikant (**) an.

Auch der portal-venösen Leberfluß nahm signifikant (*) sowohl in der Gruppe B als auch in der Gruppe D im Vergleich zu den jeweiligen Kontrollgruppen A und C zu (Abb. 9).

Damit erhöhte sich auch der prozentuale Anteil der Lebergesamtdurchblutung am Herzminutenvolumen bei der Gruppe B im Vergleich zu den Werten der Gruppe A (Abb.9) signifikant.

Die Änderungen der regionalen Organdurchblutung von Lunge, Herz, Niere, Leber, Duodenun, Dünndarm und Dickdarm, sind in den Abb. 6-11 graphisch dargestellt.

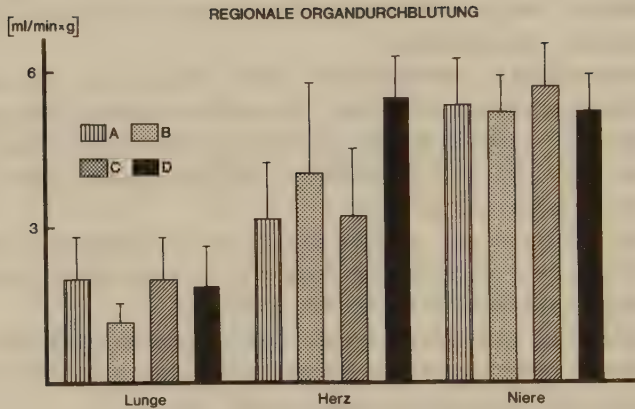


Abbildung 6:

Regionale Organdurchblutung von Lunge, Herz und Niere (ml/min x g), bestimmt durch Sr-85-markierte Microspheres mit einem mittleren Durchmesser von 15 μ m.

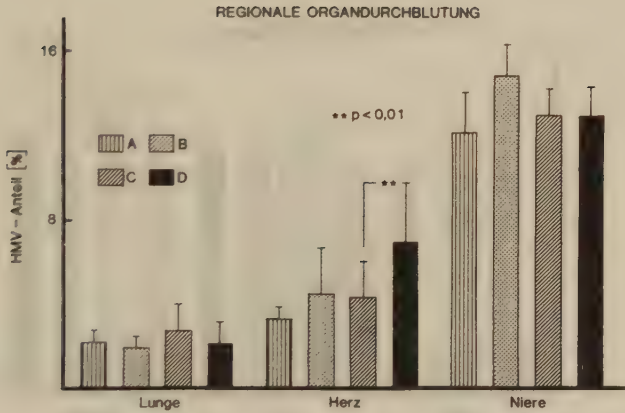


Abbildung 7:

Regionale Organdurchblutung von Lunge, Herz und Niere als Anteil des Herzminutenvolumens (%). Signifikanz des Unterschieds: (**) $p < 0.01$

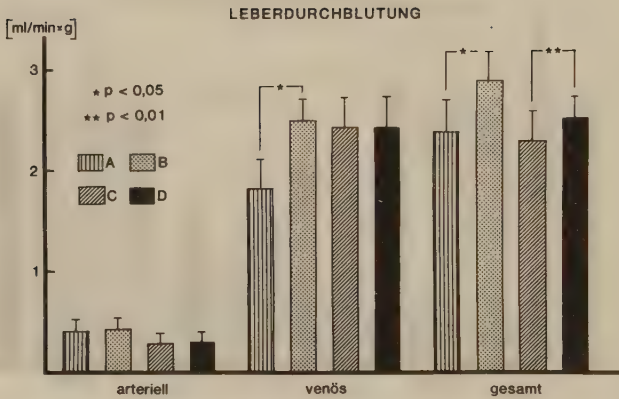


Abbildung 8:

Arterielle, portalvenöse und Gesamtdurchblutung der Leber (ml/min x g). Signifikanz der Unterschiede: (*) $p < 0.05$, (**) $p < 0.01$

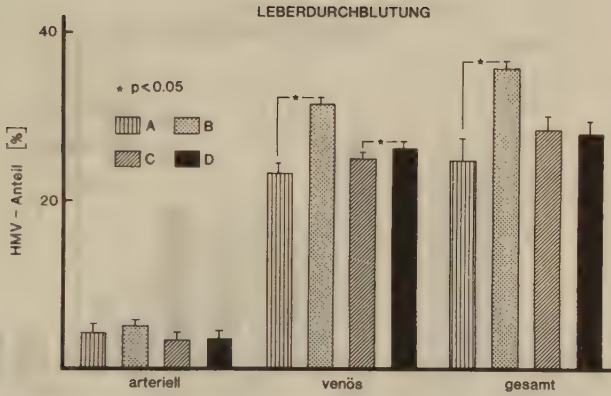


Abbildung 9:

In Abbildung 9 werden die Werte für die Leberdurchblutung als Anteil am Herzminutenvolumen in (%) dargestellt. Signifikanz der Unterschiede: (*) $p < 0.05$

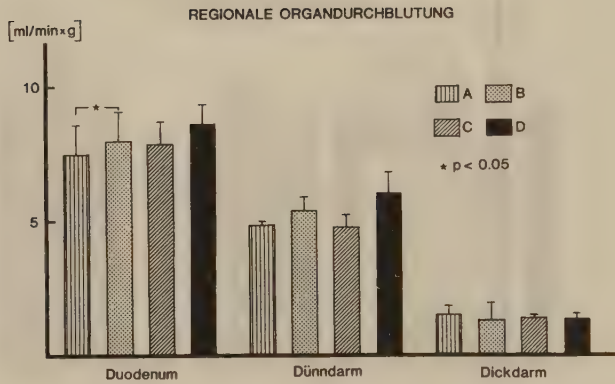


Abbildung 10:

Regionale Durchblutung für Duodenum, Dünndarm und Dickdarm (ml/min x g). Signifikanz der Unterschiede: (*) $p < 0.05$

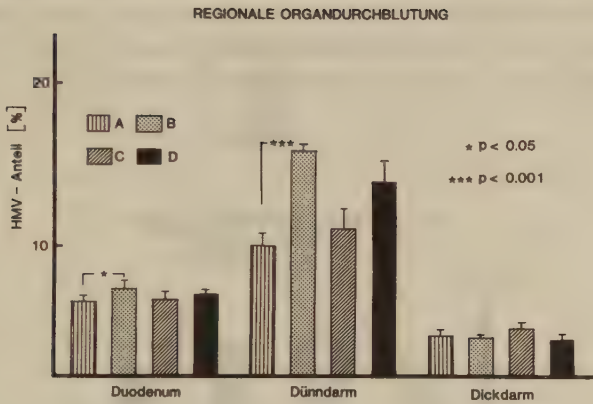


Abbildung 11:

Regionale Durchblutung für Duodenum, Dünndarm und Dickdarm als Anteil des Herzminutenvolumen (%). Signifikanz der Unterschiede: (*) $p < 0.05$, (***) $p < 0.001$

3. Der Sauerstoffpartialdruck auf der Leberoberfläche

Der mittlere Gewebs- pO_2 der Leber betrug in allen 4 Versuchsgruppen 23 - 24 mmHg (Abb.12) Die Vergleiche des pO_2 -Mittelwertes der Gruppe B (21.8 Torr) mit dem Wert der Kontrollgruppe A (23.9 Torr), sowie der Versuchsgruppe D (23.1 Torr) mit der zugehörigen Gruppe C (21.1 Torr), ergaben keine signifikanten Unterschiede.

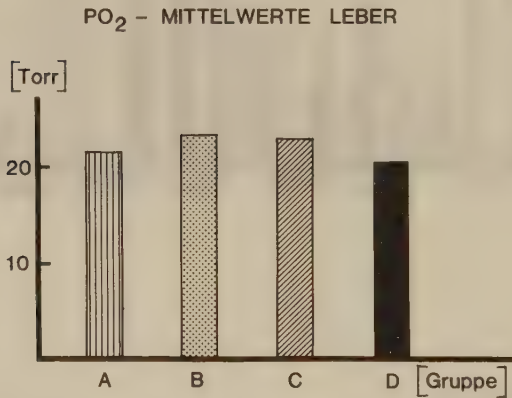


Abbildung 12: Mittlerer Gewebe pO_2 der Leber 6 Stunden nach Injektion von Endotoxin bzw. NaCl.

Die sechs Stunden nach Endotoxin bzw. NaCl Injektion auf der Leberoberfläche von Ratten im hyperdynamen Endotoxinschock gemessenen pO_2 -Werte, werden in Form von Summenhistogrammen in der Abb. 13 wiedergegeben.

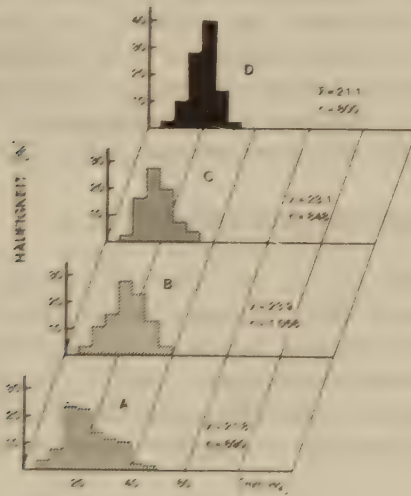


Abbildung 13: pO_2 -Histogramme der Leberoberfläche 6 Stunden nach Injektion von Endotoxin bzw. NaCl sowie von einmaliger bzw. zweimaliger intraperitonealer Methylprednisolon-injektion. Auf der Ordinate ist jeweils die relative Häufigkeit (%) der gemessenen pO_2 -Werte, auf der Abszisse sind die pO_2 -Werte in Klassen von je 5 mmHg aufgetragen. n: Zahl der Einzelmessungen, die in das Summenhistogramm eingehen.

Das pO_2 -Histogramm der Kontrollgruppe A zeigt eine weitgehend glockenförmige Verteilungsform mit 0.4% der Werte im hypoxischen bzw. anoxischen Bereich (0-5 mmHg). Das Summenhistogramm der Gruppe B hat ebenfalls eine nahezu ideale Verteilungsform mit lediglich 0.6% der Werte in der niedrigsten Klasse.

Das pO_2 -Histogramm der Gruppe C ist nahezu glockenförmig verteilt mit einem Anteil von 0.3% hypoxischen bzw. anoxischen Werten. Das pO_2 -Histogramm der Gruppe D weist ebenfalls eine homogene Verteilungsform mit weniger als 0.4% der Werte im kritischen Bereich auf.

5. Laborchemische Untersuchungen

In den Tabellen VI, VII und VIII sind die Werte von Bilirubin, SGOT, SGPT, Glucose, Laktat, Kreatinin, Harnstoff-Stickstoff, Natrium, Kalium, Calcium, Osmolarität im Serum sowie Sauerstoffsättigung, pCO_2 , Hct, pH, Base Excess, Alkali-Reserve angeführt, die im Blut sechs Stunden nach Endotoxin- bzw. NaCl-Injektion gemessen wurden.

Tabelle VI: Laborchemische Parameter der Kontrollgruppe sowie in den Versuchsgruppen nach 6 stündiger Versuchsdauer. Bilirubin, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT), Glukose und Laktat. (Mittelwerte $\pm$ SEM), Signifikanz: (*) $p < 0.05$, (**) $p < 0.01$, n = Anzahl der Versuchstiere.

	Kontrolle	A	B	C	D
Bilirubin					
(mg/dl)	0.18	0.17	0.17	0.18	0.19
(SEM)	(0.03)	(0.02)	(0.02)	(0.02)	(0.01)
SGOT (U/l)					
	133.3	136.8	152.1	154.0	152.6
(SEM)	(16.4)	(6.0)	(14)	(28)	(6.1)
SGPT (U/l)					
	21.5	48.9	54.6	59.2	52.3
(SEM)	(3.8)	(3.6)	(3.4)	(6.7)	(7.2)
Glukose					
(mg/dl)	93.3	154.4	104.7	156.2	110.0
(SEM)	(8.5)	(23)	(10)	(9.1)	(6.9)
Laktat					
(μ mol/ml)	1.67	1.08*	1.42	0.82	1.28**
(SEM)	(0.3)	(0.2)	(0.2)	(0.1)	(0.1)
n =	11	6	9	7	7

* = ($p < 0.05$)

** = ($p < 0.01$)

Diese Parameter wurden zur Beurteilung der Stoffwechselfunktion der Leber herangezogen. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der Bilirubinwerte zwischen den Kontrollwerten und denen der vier Versuchsgruppen. Die Werte für die Serumkonzentration der Lebertransaminasen sind ebenfalls nicht signifikant verändert; gleiches gilt für die Glucosekonzentration im Plasma, dagegen fand sich ein hochsignifikanter Unterschied (**) der Serumlaktatkonzentration der Tiere Gruppe D, im Vergleich zu den Werten der Kontrollgruppe C, (s. auch Abb.14).

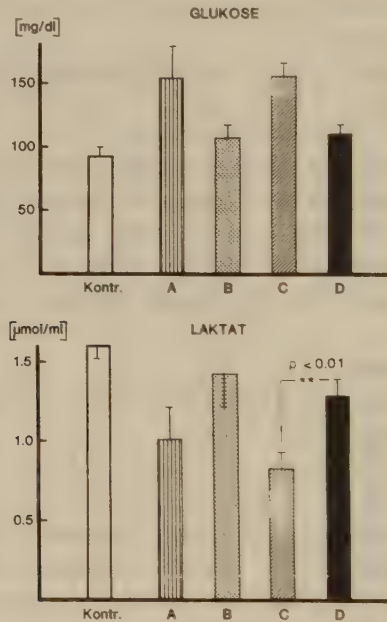


Abbildung 14: Glucose- und Laktatkonzentration im Serum der Tiere der Kontrollgruppe sowie der verschiedenen Versuchsgruppen 6 Stunden nach Endotoxin- bzw. NaCl-Injektion und Methylprednisolon Behandlung. (Mittelwert $\pm$ SEM)

Während die Behandlung mit 30 mg/kg Methylprednisolon (Gruppe B) keine signifikante Änderungen der Laktatkonzentration bewirkte, fand sich nach Behandlung mit 2 x 30 mg/kg Methylprednisolon (Gruppe D) im Vergleich zur Kontrollgruppe C eine signifikant höhere Serumlaktatkonzentration.

Wie die Tabellen VII und VIII erkennen lassen, wurden bezüglich der übrigen blutchemischen Parameter (Hämatokrit, Blutgase, Serumelektrolyte, Serumosmolarität, Serumkreatinin und -Harnstoff) keine signifikanten Veränderungen im Vergleich zum Kontrollkollektiv festgestellt.

Tabelle VII: Mittelwerte der laborchemischen Parameter bei Versuchsende art. Sauerstoffpartialdruck (pO_2), Sauerstoffsättigung (O_2), art. Kohlendioxypartialdruck (pCO_2), Hämatokrit (Hct), Base Excess und Alkali Reserve. (Mittelwerte $\pm$ SEM), n = Anzahl der Versuchstiere.

	Kontrolle	A	B	C	D
pO_2 (mmHg)	134.2	85	99	87	100
(SEM)	(31)	(13)	(7.1)	(5.4)	(13)
O_2 (%)	--	93	97	95	95
(SEM)	--	(2.2)	(0.6)	(0.7)	(0.9)
pCO_2 (mmHg)	37.6	51	36	45	42
(SEM)	(4.2)	(3.7)	(2.8)	(1.8)	(1.9)
Hct (%)	34.4	41	43	41	40
(SEM)	(0.8)	(1.7)	(1.7)	(1.5)	(2.1)
pH	7.29	7.29	7.34	7.32	7.34
(SEM)	(0.01)	(0.02)	(0.01)	(0.01)	(0.03)
B.E. (umol/l)	-6.3	-1.1	-4.8	-2.4	-3.5
(SEM)	(2.3)	(1.1)	(0.8)	(0.7)	(1.0)
Alkali Res.					
(umol/l)	18.3	24.2	19.8	22.9	21.4
(SEM)	(1.5)	(2.2)	(1.0)	(0.9)	(1.1)
n =	11	6	9	7	7

Tabelle VIII: Mittelwerte der laborchemischen Parameter bei Versuchsende Kreatinin, Harnstoff, Na^+ , K^+ , Ca^{++} und Osmolarität. (Mittelwerte $\pm$ SEM), n = Anzahl der Versuchstiere.

	Kontrolle	A	B	C	D
Kreatinin					
(mg/dl)	0.63	0.53	0.71	0.45	0.53
(SEM)	(0.1)	(0.1)	(0.1)	(0.2)	(0.1)
Harnstoff-N					
(mg/dl)	46.0	44.6	59.4	50.6	51.1
(SEM)	(4.7)	(4.8)	(6.8)	(3.7)	(5.7)
Na^+ (mmol/l)					
	137.4	134.2	139.0	132.0	141.0
(SEM)	(1.8)	(3.9)	(3.9)	(3.3)	(2.6)
K^+ (mmol/l)					
	5.35	6.5	6.0	5.7	6.6
(SEM)	(0.2)	(0.2)	(0.2)	(0.2)	(0.2)
Ca^{++} (mmol/l)					
	2.04	2.0	2.3	2.2	2.2
(SEM)	(0.05)	(0.1)	(0.1)	(0.2)	(0.1)
Osmolarität					
(mosml/l)	309	306	309	307	307
(SEM)	(6.5)	(4.4)	(4.3)	(5.1)	(5.0)
n =	11	6	9	7	7

D. DISKUSSION

1. Schockmodell

Seit Beginn der Erforschung des septischen Schocks in den fünfziger Jahren wird versucht, ein tierexperimentelles Modell mit klinischer Relevanz zu konzipieren.

Die klinische Erfahrung hat gezeigt, daß beim septischen Schock eine Frühphase besteht, die pathophysiologisch als ein hyperdynamer Kreislaufzustand mit gleichbleibendem bzw. erhöhtem Herzminutenvolumen und niedrigem peripheren Gefäßwiderstand charakterisiert ist (145) und in der Regel nur wenige Minuten bis zu Stunden anhält (10).

Diese Frühphase ist bislang tierexperimentell wenig untersucht worden, obwohl in jüngster Zeit einige Arbeitsgruppen die Bedeutung dieser hyperdynamen Phase für die spätere Prognose des septischen Schocks betont haben (10,117,125,145,176,182).

Eine Reihe von Bakterienstämmen sind saprophytäre Bewohner des Intestinaltraktes beim Tier und beim Menschen. Am häufigsten kann bei 40% der Patienten im septischen Schock das Bakterium E.Coli und dessen Endotoxine isoliert werden (182).

Aus diesem Grund werden von den meisten Autoren E.Coli-Bakterien und E.Coli-Endotoxine zur tierexperimentellen Erzeugung eines septischen Schocks verwendet.

In der Literatur werden zahlreiche tierexperimentelle Modelle zur Erzeugung eines Endotoxin- bzw. septischen Schocks beschrieben. Allerdings kann man mit ihnen aus folgenden Gründen meist nur die Manifestations- d.h die hypotone Phase, nicht jedoch die hyperdynamen Phase des septischen Schocks erfassen:

Bei der tierexperimentellen Erzeugung eines septischen

Schocks spielt der Applikationsmodus der Endotoxine eine entscheidende Rolle. Die intravenöse Applikation der Endotoxine mit hochkonzentrierter Anflutung verursacht unabhängig von der Tierspezies stereotype Kreislaufreaktionen wie z. B. portale Hypertension, Abnahme des venösen Rückstroms, Bradykardie und arterielle Hypotension unmittelbar oder kurz nach der Injektion (47,112,117,178).

Die Erzeugung eines Endotoxinschocks durch intravenöse Endotoxingabe als Bolus oder Kurzzeitinfusion ist somit für hämodynamische Untersuchungen insbesondere der hyperdynamen Frühphase des septischen Schocks ungeeignet.

Außerdem spiegelt eine solche schlagartige Überschwemmung des Organismus mit Endotoxin eine klinisch nicht relevante Situation wieder.

In der Regel erfolgt die Anflutung von Endotoxinen nämlich von einem Herd ausgehend so langsam, daß der Organismus Abwehrmechanismen aktivieren kann, z.B. die des RHS. Erst bei Versagen dieser körpereigenen Schutzmaßnahmen kann es zur Ausbildung eines septischen Schocks kommen.

RAVIN und Mitarbeiter (144) demonstrierten hierzu tierexperimentell am Kaninchen den Einfluß einer Streßsituation auf die Aufnahme und die Entgiftung von Endotoxinen. Nach intrainestinaler Applikation von radioaktiv markierten Bakterien konnte kein radioaktives Endotoxin aus dem Blut von Kontrolltieren gewonnen werden. Es wurde lediglich eine erhöhte Radioaktivität in der Leber und Milz beobachtet.

Nachdem jedoch die Kaninchen einer Streßsituation (Aderlaß) ausgesetzt wurden, konnte im Blut der Versuchstiere radioaktives Endotoxin nachgewiesen werden. Das bedeutet, daß der Eintritt (spill over) von Endotoxin ins Blut erst erfolgte, nachdem die Clearance-Funktion des reticulohistiozytären Systems durch die zusätzliche Noxe überfordert

worden war (51). Eine intestinale Applikation ist also zur reproduzierbaren Auslösung eines Endotoxinschocks ebenfalls nicht geeignet.

MCCALLUM und STITH (102) stellten nach einer intravasalen Injektion von radioaktiv markiertem Endotoxin eine rasche Zunahme der Radioaktivität um 70%-75% in der Leber von Mäusen fest. Nach intraperitonealer Injektion erfolgte im Vergleich dazu initial eine Erhöhung der Radioaktivität um nur 15-25% und ein allmählicher Weiteranstieg innerhalb des Beobachtungsraumes von etwa 8 Stunden.

Bei intraperitonealer Applikation findet wahrscheinlich eine langsame Resorption über das Peritoneum statt, die eine rasche Überforderung des RHS verhindert. Dies kommt dem klinischen Ablauf der Pathogenese am nächsten.

ONDIRDONK et al. (131) haben durch Implantation einer mit E.Coli-Bakterien gefüllten Gelkapsel ins Peritoneum von Ratten einen künstlichen intraabdominalen Abszess erzeugt. Nach der Auflösung der Kapsel starben fast 65% der Versuchstiere im septischen Schock. Andere Autoren haben durch Unterbindung und Durchstechung des Caecums beim Schwein (69) bzw. bei der Ratte (42,45,73,144) ebenfalls einen septischen Schock erzeugen können.

Bei diesen beiden Versuchsmodellen und ihren zahlreichen Varianten (55,184) erfolgt zwar eine langsame Einschwemmung von vorwiegend E.Coli-Bakterien und deren Endotoxine von einem Herd ausgehend in den Kreislauf, allerdings in einer unkontrollierten und nicht reproduzierbaren Weise.

Sicherlich kommen diese tierexperimentellen Modelle der klinischen Situation sehr nahe. Sie waren jedoch für unsere Studie nicht geeignet, da wir für die Untersuchung der Hämodynamik in der hyperdynamen Frühphase ein auch im zeitlichen Ablauf reproduzierbares Tiermodell benötigten.

KELLEHER (74) fand bei der Untersuchung der Peritonealflüssigkeit von Ratten mit caecaler Ligatur eine Mi-

schinfektion durch grampositive und gramnegative Bakterien mit einer signifikanten Anzahl an E.Coli, Klebsiella, Proteus, Streptokokken und Bakteroides.

Ein vorhersehbarer pathophysiologischer Ablauf wird jedoch nicht erzielt, es kann sowohl eine hyper- als auch hypodynamische Initialphase eintreten.

MILLS (120) konnte nach intraperitonealer Injektion von 56 ug/g K.G. eines E.Coli-Endotoxins bei Mäusen eine Mortalität von 82% beobachten.

Eine einheitliche Ausgangssituation für alle Versuchstiere kann nur durch eine intraperitoneale Injektion einer standardisierten Suspension gereinigter E.Coli-Endotoxine erzielt werden.

Nach intraperitonealer Injektion einer LD 90 eines E. Coli-Endotoxins bei der Ratte beschrieben DePALMA et al. (34) eine Tachypnoe, konjunktivale Blutungen, Aufrichten der Körperhaare, Kauerstellung begleitet von starken Streckkonvulsionen, sowie eine terminale Hypoglykämie bei über 6 Stunden stabilem Blutdruck.

RINK et al. (148) stellten ebenfalls nach intraperitonealer Injektion des E. Coli-Endotoxins eine starke Gewebshypoxie der Leber bei Ratten fest (Oberflächen pO_2).

BERRY und Mitarbeiter (13) fanden in einem ähnlichen Modell metabolische Veränderungen vor allem im Kohlehydratstoffwechsel mit Veränderungen der Enzym- und Substratkonzentrationen.

Das erste Modell eines Endotoxinschocks bei der Ratte, in dem die Hyperdynamik durch Bestimmung des HZV objektiviert wird, beschrieben GRAFELMANN et al. (49). Mit der Microspheres-Methode konnten diese Autoren nach i.p. Injektion von 25 mg/kg E.Coli-Endotoxin 6 Stunden später ein unverändertes Herzminutenvolumen und normale Blutdruckwerte nachweisen; kurze Zeit später erfolgte, angezeigt durch einen rapiden Blutdruckabfall, der Übergang ins hypodynamische

Stadium das rasch zum Exitus führte.

Dieses Modell des Endotoxinschocks an der Ratte haben wir angewandt, um den Einfluß von Methylprednisolon auf die Hämodynamik in der hyperdynamen Schockphase zu untersuchen. Der Vorteil des Modells besteht darin, daß ein standardisierter Endotoxinschock mit einer hyperdynamen Phase von etwa 6 Stunden induziert werden kann; die Einschwemmung des intraperitoneal applizierten Endotoxins erfolgt langsam und entspricht damit den klinischen Bedingungen. Die Anwendung genetisch einheitlicher Versuchstiere gleichen Alters und Geschlechts gewährleistet definierte Ausgangsbedingungen; durch ausschließliche Anwendung von männlichen Tieren konnte hormon- bzw. zyklusabhängige Veränderungen z.B. des Gerinnungspotentials ausgeschaltet werden.

2. Messungen der nutritiven Gewebsversorgung beim Endotoxinschock der Ratte

SCHOSSER und Mitarbeiter (166) beschrieben 1979 ein Endotoxinschockmodell der Ratte, in dem erstmals die Möglichkeit bestand, nicht nur das Herzminutenvolumen, sondern auch dessen Verteilung auf die einzelnen Organe zu bestimmen.

Die Anwendung der Microspheres-Technik zur Bestimmung des Herzminutenvolumens und der regionalen Durchblutung ermöglicht in relativ einfacher Weise einen Einblick in die Gesamtsituation der Hämodynamik (116).

Die Leber nimmt, wie bereits erwähnt, eine besondere Stellung in der Pathogenese des Endotoxinschocks ein. Mit Hilfe der Mehrdrahtoberflächenelektrode nach KESSLER und LÜBBERS (76) können Veränderungen der Sauerstoffversorgung der Leber direkt und kontinuierlich gemessen werden. Unsere Versuchsanordnung bot somit den Vorteil, die Wirkung

z.B. von Arzneimitteln auf die Durchblutungsverteilung in der hyperdynamen Phase des Endotoxinschocks durch zwei unabhängige Meßmethoden gleichzeitige erfassen zu können (15, 26, 49, 71, 116, 147, 149).

a) Die Microspheres-Methode

Im Gegensatz zur Indikatorverdünnungsmethode mit Farbstoffen, die im Kreislauf immer wieder rezirkulieren, werden bei der Microspheres-Methode radioaktiv markierte, chemisch inerte Kunststoffpartikel benutzt, die sich rheologisch ähnlich wie Erythrozyten verhalten; sie werden jedoch bei der ersten Passage des Kapillarbettes nahezu vollständig dort festgehalten.

Um zuverlässige Ergebnisse mit dieser Methode zu erzielen, müssen folgende Voraussetzungen beachtet werden.

1. Die Microspheres müssen sich mit Blut homogen mischen, um gemäß der regionalen Organdurchblutung verteilt zu werden.

Um eine homogene Durchmischung zu erreichen, ist die richtige Platzierung des Katheters im linken Ventrikel Voraussetzung. Eine optimale Durchmischung kann bei einer Platzierung der Katheterspitze mindestens 6 mm distal der Aortenklappe erwartet werden (158). Beim Vorschieben des Katheters in den linken Ventrikel über die Carotis interna müssen Perforationen vermieden werden. Bei einer Perforation des interventrikulären Septums würden die Microspheres die terminale Strombahn der Lunge embolisieren und somit den arteriellen Kreislauf gar nicht oder nur unvollständig erreichen. Ein Steckenbleiben der Katheterspitze in den myokardialen Trabekeln sollte nach Möglichkeit vermieden werden.

Durch mechanisches Schütteln der Injektionsspritze und Zugabe eines Tropfens Sorbitan-monooleat 80 (TWEEN 80) in die Microspheresuspension, kann die Aggregation der Microspheres in der Spritze und im Katheter weitgehend verhindert werden.

Die homogene Verteilung der Microspheres nach Verlassen des Ventrikels kann anhand der Durchblutungswerte der linken und der rechten Niere kontrolliert werden (67,111). PHIBBS et al. (137,138) fanden, daß kleine Microspheres mit einem Durchmesser von 8-15 μ m bei der Durchströmung von mittelgroßen Arterien ähnliche Fließeigenschaften und Verteilungsmuster wie Erythrozyten aufweisen und nicht im Gefäßlumen sedimentieren (137).

BUCKBERG und Mitarbeiter (23) empfehlen aufgrund ihrer Ergebnisse bei der Anwendung von Microspheres mit unterschiedlichen Durchmessern die Anwendung von Spheres mit einem Durchmesser zwischen 10-20 μ m. Die rheologische Eigenschaften kleinerer Spheres sind denen der Erythrozyten wesentlich ähnlicher. Zudem können höhere Konzentrationen injiziert werden, was die Meßgenauigkeit vor allem in kleinen Organen verbessert.

2. Nach der ersten Passage des Kapillarbettes der Organe dürfen keine Microspheres rezirkulieren.

KAIHARA et al. (72) fanden eine fast komplette Extraktion der Microspheres mit größeren Durchmessern ($25 \pm 5 \mu$) nach der ersten Passage durch die terminale Strombahn, während solche mit den kleineren Durchmessern ($15 \pm 5 \mu$) in 5-10% der Tiere erst im Kapillarbett der Lunge eliminiert wurden. MALIK und Mitarbeiter (99) maßen ebenfalls eine erhöhte Aktivität der Lunge von Ratten, die sie darauf zurückführten, daß etwa 2% der

applizierten Microspheres ($15 \pm 5 \mu\text{m}$) über die Bronchialarterie und periphere A-V-Shunts in die Lunge gelangen (s.a. 67) Die regionale Durchblutung der Lunge beträgt bei Ratten ca. 1% des Herminutenvolumens; dies entspricht in etwa der Summe der arteriellen Bronchialdurchblutung und der arterio-venösen Shunts (67).

3. Es dürfen keine hämodynamischen Veränderungen durch die Injektion der Microspheres verursacht werden.

Nach einer Injektion von mehreren Millionen Microspheres konnten BUCKBERG et al. (23) und FALSETTI (38) bei Hunden keine akuten hämodynamischen Veränderungen beobachten. MESSMER und Mitarbeiter (115) haben mit Hilfe von pO_2 -Messungen an der Leberoberfläche von Hunde unter Anwendung der MDO-Elektrode nach KESSLER und LÜBBERS (76) akute passagere Störungen der Mikrozirkulation bei Konstanz des Blutdruckes und des EKG bei einer Dosierung von 125 000 Microspheres/kg Körpergewicht demonstriert. Der Schweregrad und die Dauer des pO_2 -Abfalls waren von der Microspheres-Zahl abhängig. Nach der Injektion von 450 000 Microspheres pro Tier konnten bei Ratten keine signifikanten Änderungen des arteriellen sowie zentralvenösen Blutdruckes und der Herzfrequenz festgestellt werden (67). HEYMANN et al. (59) befürworten die Injektion von etwa 300 - 500 000 Microspheres unabhängig von der Spezies. Bei dieser Dosierung sind keine signifikanten akuten oder chronischen hämodynamischen Veränderungen zu erwarten.

4. Um zuverlässige Messungen zu erhalten, müssen mindestens 400 Microspheres in jeder Organprobe erhalten sein (67). Eine Fehlerquote von weniger als 12% kann nur erzielt werden, wenn mindestens 400 000 Microspheres

res injiziert werden (23).

Die Validität dieser Methode zur Bestimmung des Herzminutenvolumens wurde durch den Vergleich der damit erhaltenen Ergebnisse mit denen anderer Methoden wie z.B. der Farbstoffverdünnungsmethode (Fick'sche Methode) (100,141), der Radioisotopendilution, der Thermodilution (156) und der Messung durch elektromagnetische Flowmeter (140) bestätigt.

b) pO_2 -Messungen

Eine regelrechte Oxygenation der Gewebe setzt einerseits eine ausreichende Bereitstellung von Sauerstoff und andererseits ökonomischen Verbrauch in den Zellen voraus.

Für die Anpassung von O_2 -Angebot und O_2 -Bedarf sind die Faktoren arterielle Sauerstoffsättigung, Herzminutenvolumen, Hämoglobinkonzentration, Hämoglobin- O_2 -Dissoziation, Sauerstoffverbrauch und nicht zuletzt die Verteilung der Perfusion im Gewebe entscheidend.

Die Mitochondrien als Träger der Enzyme der Zellatmung benötigen eine Sauerstoffspannung von etwa 1 Torr, um optimal arbeiten zu können. Die Sättigung der Mitochondrien mit Sauerstoff kann anhand des Atmungsenzym Cytochromoxidase, das bei normaler, zellulärer Atmung zu über 90% in oxydierter Form vorliegt, beurteilt werden (96).

Um eine Diffusion der Sauerstoffmoleküle bis an die Atmungskette zu gewährleisten ist ein pO_2 -Gradient zwischen Kapillare und Mitochondrien von 5-20 Torr notwendig (21).

August KROGH (83) erkannte bereits in den zwanziger Jahren anhand seiner tierexperimentellen Ergebnisse bei der Untersuchung der Verteilung von Kapillaren in der quergestreiften Muskulatur, daß jede Kapillare mit den sie umgebenden Zellen eine dreidimensionale zylindrische Versor-

gungseinheit darstellt.

Diese Erkenntnisse führten etwas später zur mathematischen Beschreibung der Diffusion des Sauerstoffs im Gewebe durch ERLANG in einem uns heute als "Krogh'scher Zylinder" bekannten Modell (20).

Diese mathematische Gleichung ermöglicht die Berechnung des Gasaustausches im Gewebe in Abhängigkeit von Oxygenierung und Kapillardurchblutung (79). Durch die Anwendung der pO_2 -Elektrode zur direkten polarographischen Messung des Gewebes- pO_2 konnte experimentell von KESSLER und LÜBBERS (76,77,78) die Gültigkeit des mathematischen Modells im Gewebe bewiesen werden, da die Messungen mit dieser Elektrode am Ende einer langen Transportkette erfolgt. Aufgrund der unterschiedlichen Kapillarlänge und Kapillarverteilung im Gewebe werden an benachbarten Meßstellen verschiedene pO_2 -Werte gleichzeitig beobachtet (96). Diese Tatsache macht die Durchführung von mindestens 80 Messungen an verschiedenen Gewebestellen notwendig, wenn man eine präzise Aussage über die momentane Oxygenierung im zu untersuchenden Gewebe machen will (96,97).

Durch die Anwendung der Mehrdrahtoberflächenelektrode mit 8 Meßfühlern kann in kürzester Zeit eine große Anzahl an Messungen durchgeführt werden, so daß lokale Veränderungen im Gewebe rasch erfaßt werden (76,77,115,166).

Werden diese Meßwerte graphisch als Häufigkeitsverteilung für definierte pO_2 -Klassen (z.B. 5 Torr) dargestellt, so erhält man ein pO_2 -Histogramm (76,79).

Erst das pO_2 -Histogramm ermöglicht eine genaue Beurteilung der Sauerstoffversorgung eines repräsentativen Organbereichs und weist in allen untersuchten Organen mit Ausnahme von Herz und Niere eine ähnliche Konfiguration auf (78,79).

Die Kapillarlängen, Kapillardurchmesser, Perfusionsmuster und die Hämoglobin- O_2 -Dissoziationskurve sind die biologi-

schen Determinanten des pO_2 -Histograms (78).

Ein normales pO_2 -Histogramm ist durch eine glockenförmige Verteilung der Einzelwerte in Sinne einer Gauss'schen Verteilung charakterisiert. Veränderungen der Gewesoxxygenierung und Störung der Mikrozirkulation als Folge lokaler oder globaler Perfusionsänderungen bewirken eine Änderung der Form des Histogramms. Störungen in der lokalen Perfusionsverteilung bewirken einen Zerfall seiner Form, Hypoxie bzw. Anoxie eine Verschiebung des Histogramms nach links mit Anstieg der Anzahl der Werte in den niederen pO_2 -Klassen (79).

Diese Technik ist gegenwärtig die genaueste und empfindlichste Methode zur Beurteilung der Gewebeversorgung mit O_2 und zur Feststellung von beginnenden Mikrozirkulationsstörungen (78,79).

3. Normalwerte der Organdurchblutung

In der Literatur finden sich eine große Anzahl von Arbeiten mit Normalwerten der Organdurchblutung von Sprague-Dawley Ratten, die mit gleichen oder ähnlichen Methoden wie in der vorgelegten Arbeit bestimmt worden sind.

Eine Reihe von Autoren (49,99, 105, 119, 142) haben in den letzten Jahren die Microspheres-Methode zur Bestimmung des Herzminutenvolumens und der regionalen Organdurchblutung bei der Ratte angewandt. Allerdings ist bis heute eine Standardisierung dieser Methode nicht erreicht worden (116).

Trotz verschiedener Modifikationen (Applikationsmodus, Microspheresgröße, -zahl, Isotop u.s.w.) dieser Methode, liegen die in der Literatur angegebenen Werte im etwa gleichen Größenordnungsbereich.

Vergleicht man unsere Meßergebnisse bei Kontrolltieren

(Gruppen A und C) mit Angaben in der Literatur, so zeigt sich, daß unsere Kontrollwerte mit den Normalwerten für junge Tiere übereinstimmen.

Die folgenden Tabellen sollen dies belegen.

Tabelle IX: Herzminutenvolumen der Ratte bestimmt mit der Microspheres-Methode (MS-Durchmesser 15 + 5 μ).

Autor	Jahr	HMV	Narkose	Isotop

(ml/min/kg)				
MALIK et.al (99)	1976	278	-----	Sr-85
McDEVITT/NIES (105)	1976	253	Phenobarbital	Sr-85
GRAFELMANN (49)	1983	272	Chloralhydrat	Cr-51
RIOS-NOGALES	1984	294	Chloralhydrat	Sr-85

Tabelle X: Regionale Organdurchblutung (MS-Durchmesser 15 $\pm$ 5 u). Die Werte entsprechen den Prozentanteilen am HMV. Angegeben sind Mittelwerte $\pm$ SD (GRAFELMANN: SEM)

	SASAKI (160)	RAKUSAN (142)	MALIK et al. (99)	MILLER et al. (119)	GRAFELMANN (49)
Isotop	Sr-85	Sr-85	Sr-85	Sr-85	Cr-51
Gehirn	2.6(0.8)	2.9(0.8)	1.3(0.2)	1.2(0.2)	2.9(0.4)
Lunge	1.1(0.9)	0.7(0.6)	3.0(0.5)	0.7(0.1)	4.3(0.5)
Herz	5.1(1.8)	5.2(1.2)	-----	6.6(0.4)	5.3(0.8)
Magen	0.9(0.4)	1.2(0.7)	1.6(0.4)	1.1(0.1)	1.3(0.1)
Dünndarm	7.3(1.8)	8.1(2.2)		10. (1.4)	9.1(1.0)
			15.2(2.9)		
Dickdarm	2.6(1.1)	2.5(0.7)		1.6(0.2)	4.5(0.6)
Milz	0.8(0.9)	0.6(0.2)	1.2(0.3)	0.6(0.1)	1.1(0.3)
Art.hep.	0.8(1.2)	2.3(1.5)	2.1(0.5)	3.3(0.1)	3.3(0.1)
V. portae	13 (3.4)	-----	18 (1.3)	-----	20 (1.9)
Niere R	5.7(0.9)		4.8(0.7)	6.2(0.4)	7.4(0.8)
		10. (4.5)			
Niere L	5.9(1.40)		4.8(0.7)	6.4(0.5)	7.5(1.0)

Tabelle XI: Regionale Organdurchblutung (ml/min x g), MS-Durchmesser $15 \pm 5 \mu$. Die Zahlen entsprechen Absolutwerten (SD in Klammern) GRAFELMANN: (SEM)

	SASAKI	MALIK	IDVALL	MILLER	GRAFELMANN
	(160)	(99)	et al. (67)	et al. (119)	(49)
Isotopo	Sr-85	Sr-85	Sr-85	Sr-85	Cr-51
Gehirn	1.5(0.4)	0.6(0.1)	1.0(0.2)	0.9(0.1)	1.3(0.1)
Lunge	0.7(0.5)	4.7(0.7)	1.1(0.7)	7.6(0.5)	2.2(0.3)
Herz	4.5(1.5)	----	4.5(1.6)	0.6(0.1)	3.4(0.6)
Magen	0.7(0.3)	0.5(0.2)	1.0(0.4)	0.9(0.1)	0.6(0.1)
Dünndarm	1.6(0.5)		1.5(0.6)	0.6(0.1)	1.8(0.3)
		0.6(0.1)			
Dickdarm	1.0(0.3)		1.1(0.5)	0.6(0.1)	1.3(0.2)
Milz	1.1(1.3)	0.9(0.1)	1.6(1.2)	----	1.2(0.3)
Art.hep.	0.1(0.1)	0.1(0.0)	0.2(0.0)	----	0.3(0.1)
V.Portae	1.1(0.5)	0.8(0.1)	-----	----	1.5(0.2)
Niere R	4.8(1.1)	2.5(0.7)	4.1(1.0)	5.1(0.5)	5.0(0.7)
Niere L	4.8(0.9)	2.6(0.6)	4.1(1.0)	5.4(0.6)	5.0(0.7)

Der Vergleich unserer Ausgangswerte für Herzminutenvolumen und regionale Organdurchblutung mit den Werten der anderen Autoren läßt eine weitestgehende Übereinstimmung erkennen, sodaß unsere Kontrollwerte als Werte im Normbereich betrachtet werden können.

Dabei ist die Art der Narkose besonders zu berücksichtigen: Die Anwendung des Inhalationsnarkotikums Äther verursacht bei der Ratte eine Erhöhung des Herzminutenvolumens, der zerebralen, myokardialen sowie muskulären Durchblutung

bei gleichzeitiger Erniedrigung der renalen, intestinalen und kutanen Durchblutung (174).

Im Gegensatz dazu kann man nach der Anwendung eines Kurz-narkotikums wie Pentobarbital eine Erniedrigung der zerebralen bei gleichzeitiger Zunahme der pulmonalen und der intestinalen Durchblutung feststellen (142,160).

MILLER und Mitarbeiter fanden bei der Anwendung von Halothan und Enfluran eine Abnahme des Herzminutenvolumens bei gleichzeitiger Erhöhung der Durchblutung von Lunge, Milz und Darm (119).

In unseren Versuchen haben wir zur Narkoseeinleitung kurzfristig Äther angewandt, für die Dauer des Versuchs bevorzugten wir Chloralhydrat, das sich bei Kreislaufstudien sehr gut bewährt hat. (MESSMER, pers. Mitteilung)

Verständlicherweise konnte aufgrund der Versuchsanordnung eine lange Narkosedauer von fast 7 Stunden nicht vermieden werden. Hierdurch erklärt sich wahrscheinlich die bereits von GRAFELMANN et al. (49) beobachtete Durchblutungszunahme der Intestinalorgane. Bei einer Narkosedauer von nur drei Stunden mit Chloralhydrat aber gleichem Operationsprotokoll konnten die oben beschriebenen Veränderungen der Intestinaldurchblutung nicht festgestellt werden (49).

Die pO_2 -Histogramme der Leber der Kontrollgruppen A und C gemessen 6 Stunden nach Versuchbeginn lassen eine glockenförmige Verteilung der Meßwerte und weniger als 2% der Werte in den hypoxischen bzw. anoxischen Bereich von 0-5 mmHg erkennen.

Beim Vergleich der pO_2 -Histogramme der Leber gemessen 6 Stunden nach Versuchbeginn mit den jeweiligen Ausgangshistogrammen gemessen etwa 1 Stunde nach Narkoseeinleitung konnten wir keine Abweichungen feststellen; die arithm. Mittelwerte befanden sich im gleichen Bereich.

Der Orientierung über die in der Literatur angegebenen

pO_2 -Mittelwerte von der Leberoberfläche nach 6-stündiger Versuchsdauer dient die Tabelle XII. Um eine exakte Beurteilung der O_2 -Versorgung der Leber erreichen zu können, müßten allerdings die vollständigen pO_2 -Histogramme verglichen werden.

Tabelle XII: pO_2 -Mittelwerte auf der Leberoberfläche

		Mittelwerte (mmHg)	Werte im hypoxischen Bereich (%) (0 - 5 mmHg)
CASEY et al.	(26)	17.7	3.3 %
KAELIN und RINK	(71)	18.6	1.0 %
FRY et al.	(44)	20.7	1.8 %
FITCH und RINK	(42)	23.0	1.0 %
GRAFELMANN	(49)	26.1	2.0 %

Die Glucosekonzentrationen im Plasma der Kontrolltiere (Gruppe A und C) lagen im Bereich von 155 mg/dl. Dies bedeutet eine Zunahme um etwa 63% im Vergleich zu den Glucosewerten von Ratten ohne Methylprednisolon-Behandlung und kann wohl der gluconeogenetischen Wirkung dieses Pharmakons zugeschrieben werden.

Eine vollständig aerobe Energiebereitstellung im Kohlehydratstoffwechsel kann anhand des Laktatspiegels im Plasma kontrolliert werden.

Während die Laktatkonzentration bei Kontrollratten von GRAFELMANN (49) ohne Methylprednisolon Behandlung mit 1.67 umol/ml an der oberen Normgrenze lag, konnte bei der Gruppe A nach einer einmaligen Methylprednisolon-Gabe ein Wert

von 1.08 umol/ml und bei der Gruppe C mit zweimaliger Methylprednisolon Gabe ein Wert von 0.82 umol/ml festgestellt werden, was eine signifikante Abnahme der Laktatkonzentration um jeweils 25% bzw. 50% gegenüber dem Kontrollwert bedeutet.

Wir konnten eine Erhöhung der Lebertransaminasen im Serum in allem vier Versuchsgruppen (Gruppe A-D) feststellen. Der Vergleich unserer Werte mit den Kontrollwerten von GRAFELMANN (49) ergab keine signifikanten Abweichungen, allerdings liegen die Serumkonzentrationen der Kontrolltiere mit 133 U/l für die SGOT über dem Normbereich für Ratten.

Da diese Erhöhung der Transaminasen in allen unseren Versuchsgruppen zu beobachten war, müssen methodische Faktoren wie z.B. die hepatotoxischen Wirkung von Chloralhydrat (177) in Betracht gezogen werden.

Ferner konnten wir erhöhte Kaliumwerte im Serum der Tiere aller Versuchsgruppen feststellen, die wir auf eine Hämolyse bei der Blutentnahme oder der Blutverarbeitung zurückführen.

4. Auswirkungen von Endotoxin und der Methylprednisolonbehandlung

Die intraperitoneale Injektion von 25 mg/kg KG eines E.Coli-Endotoxins verursacht eine schwere Störung der Lebermikrozirkulation, die aus der Linksverschiebung in Richtung hypoxischer bzw. anoxischer Bereiche und dem Zerfall des pO_2 -Histogramms ersichtlich wird (148). GRAFELMANN et al. (49) konnten diesen Befund bestätigen. Sie fanden ebenfalls nach i.p. Injektion von 25 mg/kg Coli-Endotoxin bei Ratten eine starke Linksverschiebung des pO_2 -Histogramms, wobei sich mehr als 55% der Werte in der Klasse zwischen 0-15 mmHg befanden. Davon waren 22% im hypoxischen bzw. anoxischen Bereich (0-5 mmHg). Der Mittelwert des pO_2 betrug 14 mmHg, was die Beobachtungen anderer Autoren (26, 44, 147, 149) ebenfalls bestätigt.

In der vorliegenden Untersuchung wurde die identische Versuchsanordnung wie von GRAFELMANN benutzt. Wir erwarteten daher ebenfalls eine massive Linksverschiebung des pO_2 -Histogramms mit Reduktion der O_2 -Versorgung (79) nach Endotoxingabe. Es zeigte sich jedoch, daß zum Zeitpunkt der zweiten pO_2 -Messung, d.h. 6 Stunden nach Beginn der Endotoxininfusion das pO_2 -Histogramm in allen 4 Versuchsgruppen im Normbereich verblieben war, eine Linksverschiebung mit Zunahme der niedrigen pO_2 -Werte war nicht zu erkennen. Der Mittelwert lag im Bereich von 22 mmHg, die Anzahl hypoxischer pO_2 -Werte (0-5 mmHg) lag unter 1%.

Das bedeutet, daß die Therapie mit 30 mg/kg Methylprednisolon-Sodiumsuccinat 30 min nach Endotoxininjektion einen protektiven Effekt auf die Leber ausübt: Die für Endotoxin typische Linksverschiebung des pO_2 -Histogramms, die einer Verschlechterung der Sauerstoffgewebeversorgung entspricht, bleibt aus. Eine Steigerung der Dosis durch Wiederholung der Injektion von 30 mg/kg Methylprednisolon

60 min nach der Endotoxininjektion bewirkte, gemessen an dem lokalen Gewebs- pO_2 auf der Leber, keine weitere Veränderung.

Der protektive Effekt von Methylprednisolon beruht dabei nicht auf einem Effekt auf die arterielle Durchblutung, da sich die A. hepatica-Durchblutung in keiner der Versuchsgruppen signifikant veränderte.

In der Literatur wird eine Hypoglykämie als charakteristischer Befund beim Endotoxinschock der Ratte beschrieben (3,24,26,40,49,147).

GRAFELMANN (49) konnte eine signifikante Abnahme der Glucosewerte im Plasma von 93 mg/dl auf 41 mg/dl 6 Stunden nach der Endotoxininjektion feststellen.

In den eigenen Versuchen dagegen bestimmten wir trotz einer leichten Abnahme im Vergleich zu den Kontrollgruppen (A und C) Glucosewerte, die noch im oberen Normbereich lagen. Die im unbehandelten Endotoxinschock zu erwartende Hypoglykämie blieb aus.

Beim Vergleich der Blutgase sowie aller anderen gemessenen Blutparameter mit den Kontrollwerten von GRAFELMANN sowie der Gruppen A und C und den Literaturangaben konnten wir ebenfalls keine signifikanten Abweichungen feststellen.

Beim Endotoxinschock wird des öfteren eine Hyperkaliämie beschrieben. Wir fanden in unserer Studie zwar erhöhte Werte für Kalium im Plasma, technische Probleme bei der Blutentnahme (Hämolyse) sind hier jedoch nicht auszuschließen, da auch die Kontrollgruppen (A,C) erhöhte Serumkaliumspiegel aufwiesen. Weitere mögliche pharmakologische Wirkungen von Methylprednisolon auf die Leber und deren Metabolismus beim hyperdynamen Endotoxinschock der Ratte werden anhand der in der Literatur veröffentlichten Ergebnisse im Folgenden besprochen.

5. Wirkungsmechanismen von Methylprednisolon

Im menschlichen Organismus gilt die Leber als das wichtigste Organ der Energiebereitstellung und gleichzeitig als Entsorgungsorgan, in dem sowohl endogene als auch exogen zugeführte Proteine, Kohlehydrate, Fette, Vitamine, Hormone auf-, ab-, oder umgebaut und so für den Körper brauchbar oder unschädlich gemacht werden.

Die Leber nimmt mit Sicherheit in der Pathogenese des Endotoxinschocks eine Schlüsselstellung ein, eine Tatsache, die durch die vorgelegten Ergebnisse unterstrichen wird.

Nach intraperitonealer Injektion von 25 mg/kg KG eines E.Coli-Endotoxins wurde eine massive Beeinträchtigung vor allem im des Kohlenhydratmetabolismus der Leber festgestellt. Zugleich fand sich eine schwere Störung der Mikrozirkulation der Leber bei unveränderten Werten für arterielle Leberdurchblutung, Herzminutenvolumen und Blutdruck, über eine Beobachtungszeit von 6 Stunden (49, 147, 149) .

Eine globale Hypoxie konnte anhand der sich im Normbereich befindlichen Blutgaswerte sowie der normalen Leberdurchblutung als Ursache der schweren Gewebhypoxie der Leber ausgeschlossen werden (24,49) .

Diese Leberhypoxie entsteht sehr wahrscheinlich als direkte Reaktion dieses Organs auf das Endotoxin.

Das Endotoxin gelangt über die Portalvene in die Leber, wo es normalerweise durch das intakte retikuloendotheliale System in einen biologisch inaktiven Zustand überführt wird (144) .

Eine Aufnahme von Endotoxin in die Leber konnte mittels Immunoperoxidase-Methode bereits eine halbe Stunde nach der Injektion eindeutig im Bereich der Sinusoiden nachgewiesen werden. Ein Übergang des Endotoxins von den Kupfer'schen Sternzellen in die Hepatozyten konnte dagegen

erst nach 3 Tagen festgestellt werden (43).

RUBINSTEIN et al. (152) fanden größere Mengen Endotoxin im ganzen RNS verstreut, die aber vorwiegend in den Kupfer'schen Sternzellen der Lappchenperipherie, sowie in den Endothelien von Kapillaren und kleinen bis mittelgroßen Venen lokalisiert waren.

LEVY und Mitarbeiter (92) beobachteten nach einer intraperitonealen Injektion von E.Coli Endotoxin schon nach einer halben Stunde eine mäßige Schwellung der Kupfer'schen Sternzellen und das Erscheinen von polymorphkernigen Leukozyten in den Lebersinusoiden. Nach 4 Stunden wurden bereits zahlreiche neutrophile Leukozyten um die Kupfer'schen Sternzellen angelagert gefunden.

In manchen Gefäßlumina bestand eine Marginierung dieser polymorphkernigen Leukozyten. RUBINSTEIN et al. (152) konnten ebenfalls eine vermehrte Konzentration von fluoreszierendem Endotoxin in polymorphkernigen Leukozyten, die teilweise zu großen Mengen in den Lebersinusoiden akkumuliert waren, nachweisen.

Die polymorphkernigen Leukozyten werden durch das Anaphylatoxin (C5a) des Komplementsystems aktiviert, welches seinerseits durch Einwirkung des zirkulierenden Endotoxins im Blut aus Komplementfaktor C5 entsteht (58,64).

Unter Marginierung versteht man das Anhaften von Blutzellelementen, in der Regel Leukozyten, an den Wänden von kleinen Venolen. Dabei verlassen einige dieser Leukozyten unter physiologischen Bedingungen die Venolen durch amöboide Bewegungen in Richtung des interstitiellen Raumes (162).

Die Einwirkung von Anaphylatoxin (C5a), Leukotrien (B4) und von Sauerstoffradikalen verursacht eine vermehrte Haftung der polymorphkernigen Leukozyten an den Endothelwänden, die bis zur vollständigen Auskleidung der venösen Kapillaranteile reichen kann (94). Im Bereich der

Leukozytenmarginierung konnte eine umschriebene Entzündungsreaktion vorwiegend in der Umgebung der Portal- und Zentralvenen beobachtet werden (92).

Die Fähigkeit polymorph-kerniger Leukozyten zur Phagozytose und Inaktivierung von Bakterien ist in jüngster Zeit neu untersucht worden: Sie erfolgt unter der Mitwirkung freier Sauerstoffradikale.

Unter physiologischen Bedingungen wird die Wirkung der bei der biologischen Oxidation entstandenen freien Sauerstoffradikale durch das ubiquitäre Enzym Superoxyddismutase (SOD), welches in Gewebe mit hoher Sauerstoffversorgung in höherer Konzentration vorkommt, blockiert.

Durch direkte Wirkung überschüssiger freier Sauerstoffradikale auf Zellorganellen und phospholipidhaltige Membranen erfolgt eine Schädigung unter anderem des Endothels mit darausfolgender Erhöhung der Kapillarpermeabilität (58,103,134,135).

OGAWA et al. (129) fanden bei Ratten im Endotoxinschock eine verminderte Aktivität der Superoxyddismutase der Leber (gemessen an der Zunahme der hepatischen Lipoperoxide) bereits 3 Stunden nach der Injektion des Endotoxins.

Durch die Sequestrierung von Leukozyten, Thrombozyten und Fibrin erfolgt eine Blockierung der terminalen Strombahn vorwiegend der Leber, bereits 2 Stunden nach der Endotoxingabe (6, 7, 64, 92, 104, 149). Dies führt zu einer Strömungsverlangsamung bzw. zum Strömungsstillstand.

Unter physiologischen Bedingungen wird die Blutversorgung den örtlichen Bedürfnissen über eine Modifizierung des Tonus der glatten Muskelzellen der präkapillären Widerstandsgefäße in der terminalen Strombahn angepaßt.

Dieses als kapilläre Rekrutierung bekannte Phänomen unterliegt starken humoralen Stimuli (z.B. Elektrolytenkonzentration, pH, pO_2 , Osmolalität) in der Umgebung der Präkapillaren.

Die Minderperfusion bedingt einen verringerten Abtransport saurer Metabolite. Es entsteht eine lokale Gewebsazidose, welche die schockspezifische Vasomotion auslöst, d.h. die präkapillären Sphinkter dilatieren, bei gleichzeitiger postkapillärer Vasokonstriktion mit daraus folgendem Flüssigkeitsverlust ins Interstitium. (113, 114, 117, 118) Die venösen Kapillarschenkel und die postkapillären Venolen weisen eine hohe Permeabilität für Makromoleküle auf und sind unter pathologischen Bedingungen Ziel von Entzündungsmediatoren wie Histamin, Bradykinin usw. aus geschädigten polymorph-kernigen Leukozyten und Mastzellen. HINSHAW (60) konnte nach Endotoxininjektion in die Leberarterie oder Portalvene der isolierten Leber vom Hund eine Vasokonstriktion der postsinusoidalen Venen feststellen.

GREENWAY et al. (50) fanden nach einer Histamininfusion in die Portalvene eine intrahepatische Umverteilung der Durchblutung, mit einer Minderperfusion der Peripherie. Das Histamin besitzt eine kurze Halbwertszeit. Daher könnten Veränderungen der Freisetzung und des Abbaus von Histamin wiederholte intrahepatische Umverteilungen der Durchblutung bedingen. Eine Reperfundierung von bereits hypoxischen Bezirken führt dann zum Abtransport von akkumulierten Substanzen wie z.B. der sauren Hydrolase aus den Lysosomen. Dies könnte zu einer Schädigung oder zum Untergang der umgebenden Zellen führen. Die Leber reagiert aufgrund ihrer hohenden Stoffwechselaktivität auf Ischämie sehr empfindlich. 30% - 35% der Leberzellpopulation besteht aus Kupfer'schen Sternzellen, die ihrerseits einen sehr hohen Anteil an Lysosomen besitzen und demzufolge bei Zerstörung durch Hypoxie eine Kettenreaktion auslösen können (3).

CAMERON et al. (24) konnten beim hyperdynamen Endotoxinschock eine früh einsetzende Dysfunktion der Hepatozyten,

bei einer sogar erhöhten Lebergesamtdurchblutung feststellen. Im Gegensatz dazu fanden CHAUDRY et al. (30) eine Verminderung der nutritiven Leberdurchblutung, die von GRAFELMANN et al. (49) jedoch nicht bestätigt werden konnte.

Bei einer pathologischen, inhomogenen Durchblutungsverteilung in den Kapillaren bzw. Sinusoiden werden die Diffusionsstrecken für Sauerstoff im Gewebe verlängert. Daraus entsteht eine Linksverschiebung des pO_2 -Histogramms mit typischen Zeichen einer Gewebehypoxie (78,117).

Ursache dieser inhomogenen Durchblutung kann die bereits erwähnte Umverteilung der intrahepatischen Perfusion sein, als Folge von:

- lokaler Obstruktion der terminalen Strombahn

- pathologischen Derekrutierungen

McCUSKEY und Mitarbeiter (104) konnten mit Hilfe der Intravital-Mikroskopie eine deutliche Verlangsamung der Blutstromgeschwindigkeit in den Sinusoiden der Leber von Ratten im Endotoxinschock nachweisen, deren Ursache sie in der Aggregation von neutrophilen Leukozyten, Thrombozyten, sowie Fibrinablagerungen bei gleichzeitiger Schwellung der Endothel- und Kupfer'schen Sternzellen sehen. Diese ultrastrukturellen Veränderungen der Leber, mit geschwollenen und zerstörten Kupfer'schen Sternzellen und Ablagerung teilweise degranulierter Leukozyten und Fibrinthromben, sind bereits früher beschrieben worden (6,7,34,107,143,149).

Als Folge dieser Änderung der Gefäßgeometrie wird die normale Blutpassage zugunsten der Perfusion arterio-venöser Shunts verändert. Daraus könnte eine subzelluläre Hypoxie weiter Leberareale resultieren, in denen der kritische mi-

tochondriale O_2 Druck unterschritten wird.

Ob die Membrandestruktion, die zu einer Freisetzung von vasoaktiven Substanzen führt, durch einen direkten Effekt des Endotoxins ausgelöst wird oder als Folge der Freisetzung von Mediatorensubstanzen, z.B. freien Sauerstoffradikalen an der Oberfläche von neutrophilen Leukozyten, Thrombozyten und Mastzellen auftritt, ist noch nicht geklärt.

Auf alle Fälle verursachen diese freigesetzten vasoaktiven Substanzen eine Veränderung der Mikrozirkulation mit intrahepatischer Vasokonstriktion von Venolen (60), die zu einer Derekrutierung von großen Leberarealen und damit zu der auch von uns beobachteten Gewebshypoxie führen können. Während die Hypoxie aufgrund einer Ischämie (z.B. Hypovolämie) einen mehr diffusen zytotoxischen Effekt auf das Leberparenchym ausübt, wird beim Endotoxinschock vorwiegend eine Schädigung der Lysosomen beobachtet.

Von Corticosteroiden ist bekannt, daß sie sowohl die Aktivierung des Komplementsystems in vitro (58,68) als auch die Freisetzung von Sauerstoffradikalen aus Leukozyten verhindern (129). Diesem Effekt der Glucocorticosteroide dürfte eine Schlüsselrolle im Rahmen der protektiven Wirkung von Methylprednisolon im Endotoxinschock zukommen.

Die Therapie mit hochdosiertem Methylprednisolon verhindert eine Marginierung von neutrophilen Leukozyten, sowie die Degranulation von sequestrierten Leukozyten. Es konnten weder Fibrinablagerungen in den Sinusoiden noch Anzeichen zentrolobulärer Nekrosen festgestellt werden (6,7).

KOBER und FILKINS (87) konnten eine Dysfunktion des gesamten retikuloendothelialen Systems der Leber als Folge einer Hypoglykämie demonstrieren.

Offensichtlich ist das RHS in der Lage, nach subletalen Endotoxindosen große Reserven zu mobilisieren, weshalb es auf eine erneute Belastung mit einer anderen Noxe (Kohle) mit einer Hyperphagozytose zu reagieren vermag (124).

Die Phagozytose-Aktivität der Kupfer'schen Sternzellen erfordert eine hohe zelluläre Energiebereitstellung (124). In den vorliegenden Versuche war es möglich, mit einer hohen Dosis von Methylprednisolon die schwere Leberhypoxien (49) zu verhindern und somit die Beobachtungen von CASEY et al. zu bestätigen (26), die ebenfalls unter Methylprednisolon keine schweren Leberhypoxie mehr beobachteten.

Die normale Verteilung unserer pO_2 -Werte in den Histogrammen spricht für eine normale Sauerstoffversorgung der Leber.

PAYNE und BOWEN (133) konnten mit Methylprednisolon in hoher Dosierung eine Verbesserung der Mikrozirkulation der Magenmukosa beim Endotoxinschock des Hundes erzielen und dabei eine normale Permeabilität der Kapillaren und eine Integrität der Zellstrukturen feststellen.

Welche Mechanismen im einzelnen bei der protektiven Wirkung von Steroiden eine Rolle spielen, ist bis heute noch unerforscht. Vielversprechend scheint allerdings die Erforschung der Interaktion zwischen Steroiden und freien Sauerstoffradikalen für die Zukunft zu werden.

Eine passagere Hyperglykämie mit anschließender Hypoglykämie beim hyperdynamen Endotoxinschock wurde als Zeichen einer metabolischen Dysfunktion bereits von mehreren Autoren beschrieben (1,3,13,18,41,49,61, 65,102,171). Die Leberzellen gewinnen ihre Energie vorwiegend aus der Oxydation von Glucose, überschüssige Glucose wird in Glykogen umgewandelt und als Reserveenergie bei Bedarf über die Glycogenolyse den Zellen zur Verfügung gestellt.

Es gibt mehrere Stoffwechselwege zur Bereitstellung von

Glucose. So können z.B. bei der Gluconeogenese aus Aminosäuren, Fettsäuren und Glycerol Glucosemoleküle gewonnen werden.

Bei Abwesenheit von Sauerstoff kann das Acetyl-Co A, ein wichtiges Coenzym der Glycolyse sowie des Protein- und Fettkatabolismus, nicht mehr im Zitrat - Zyklus weiterverarbeitet werden und es entsteht unter erheblichen Energieverlusten für die Zelle ein Pyruvat-Überschuß, der zu Laktat dehydrogeniert wird.

Die vorhandenen Glycogenreserven der Leber und der Muskulatur sind limitiert und können nur kurze Zeit für die Deckung des Energiebedarfs der Zellen in Anspruch genommen werden.

Beim Endotoxinschock konnte bereits nach einer Stunde eine quantitative Abnahme der Glycogenreserven der Leber tierexperimentell festgestellt werden (101).

Die initiale Hyperglykämie kann bereits eine Stunde (102) nach Endotoxingabe beobachtet werden. Der Glucoseüberschuß stammt aus einer vermehrten Glycolyse, mit vollständigem Verbrauch der Glycogenreserven der Leber (1,40,41, 61,65,88); während dieser Phase ist ein erhöhter Insulinspiegel feststellbar (41,183).

Verschiedene Autoren haben eine Insulin-ähnliche Wirkung der Endotoxine (74,180) beschrieben, die vermutlich auf der Freisetzung von zwei Monokinasen mit Insulin-ähnlicher-Aktivität aus den Makrophagen beruht (41).

KELLEHER et al. haben eine erhöhte Sekretion von Glucagon, Corticosteroiden, sowie Catecholaminen und anderen Glucose mobilisierenden Hormonen, die zu einer Aktivierung des Embden-Meyerhof Zyklus führen, mitgeteilt (75).

Ob einer oder mehrere von diesen Faktoren letzten Endes für die Aktivierung der Glycolyse verantwortlich sind, kann zu diesem Zeitpunkt nicht entschieden werden.

Die Hyperglykämie beginnt bereits in der zweiten Stunde

nach Endotoxingabe an Intensität abzunehmen, und schlägt dann nach Erschöpfung der Reserven in eine Hypoglykämie um, die in der sechsten Stunde bedrohliche Ausmaße annimmt (49,73,147).

Die Gewinnung von neuen Glucosemolekülen kann über eine Gluconeogenese aus anderen Substraten nicht erfolgen (76,88,101).

Die Wirkung von endogenen Glucocorticosteroiden besteht in der Induktion der Bildung von Messenger - RNA im Nucleus der Zellen (Translation), die zur Synthese von Enzymen im Cytosol führt.

Die Steroide müssen im Cytosol an spezifische Rezeptoren gebunden werden, bevor sie in den Nucleus gelangen können. Durch Modifizierung dieser Rezeptoren kann die Wirkung von Steroiden moduliert werden.

Beim Endotoxinschock wird eine Hemmung der Neusynthese von Enzymen der Gluconeogenese (Tryptophan-oxygenase und Phosphoenolpyruvat-carboxykinase) (40,88,101,171) bei unverändertem endogenen Corticoidspiegel im Blut beobachtet (102).

Die Inhibition erfolgt vermutlich auf Transskriptionsebene bei der Proteinsynthese und wird auf einen humoralen Faktor (GAF) mit einem MG von 150 000, der ebenfalls aus Makrophagen freigesetzt wird, zurückgeführt (37,102).

McCALLUM und Mitarbeiter (102) konnten drei Stunden nach einer intraperitonealen Endotoxininjektion eine Abnahme der Steroidbindungskapazität im Cytosol auf 80% der Norm feststellen, was sehr gut mit dem Zeitpunkt der Hemmung der Enzyminduktion korrelierte.

Die Aktivität der Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase, eines Enzyms der Gluconeogenese mit einer Halbwertszeit von etwa drei Stunden, befindet sich noch eine Stunde nach Endotoxininjektion im Normbereich, verliert jedoch ab der dritten Stunde an Aktivität. Ab der sechsten Stunde war die

Aktivität bereits auf 61% der Norm herabgesunken (102). Endotoxine erhöhen die Aktivität der Glucose-6-phosphathydrogenase, einem Schlüsselenzym, das die Glycolyse über den Hexomonophosphat-Weg reguliert (85).

BERRY (13) konnte an Mäusen eine positive Wirkung der Steroide auf die Bereitstellung von Enzymen der Gluconeogenese beim Endotoxischock feststellen, vorausgesetzt, die Steroide wurden innerhalb der ersten zwei Stunden nach der Endotoxininjektion verabreicht.

Die Änderungen der Steroidbindungskapazität im Zytoplasma der Hepatozyten und die mögliche Beteiligung eines humoralen Hemmfaktors (GAF) erfordern, insofern Corticosteroide angewandt werden sollen, deren frühzeitige Gabe beim Endotoxinschock. Nur bei frühzeitiger Gabe von Corticosteroiden sind diese nämlich in der Lage, über eine Enzyminduktion eine glucogenetische Wirkung mit darausfolgender Erhöhung des Glucosespiegel (26,84,85,150) und, damit verbunden, eine Verbesserung der Überlebensrate beim Endotoxinschock der Ratte auszuüben (3,13,65,86,164).

Die Endotoxine verursachen selbst oder über Mediator-Substanzen eine Zerstörung von biologischen Membranen der Organellen, wie Lysosomen und Mitochondrien (35,91,110).

Durch die Auflösung der lysosomalen Membranen werden hydrolytische Enzyme wie Kathepsin D₁ und Beta-glucuronidase, sowie saure Phosphatase freigesetzt (18,36,91).

In den ersten zwei Stunden nach der Endotoxininjektion ist die Plasmakonzentration von Kathepsin D₁ relativ niedrig, erst ab der vierten bis sechsten Stunde beginnt eine rapide Konzentrationszunahme dieses Enzyms (91).

Diese hydrolytischen Enzyme sollen, ebenso wie eine starke Hypoxie vor allen der Intestinalorgane (Pancreas), die Bildung eines kleinmolekularen, wasserlöslichen Peptids

mit einem MG von 500 - 1000 begünstigen, das eine starke, negativ inotrope Wirkung auf das Herz der Tiere im Endotoxinschock ausübt, und daher von LEFER myocardial-depressant-factor (MDF) benannt wurde (25,53,91). Eine signifikante Zunahme der Konzentration des MDF im Plasma wurde jedoch erst ab der sechsten Stunde nach Endotoxininjektion beobachtet (91).

Da Wirkungen des MDF erst ab der sechsten Stunde relevant werden sollen, dürfte dieser Faktor erst in der hypodynamen Phase des Endotoxinschocks eine entscheidende Rolle spielen (25,91).

Durch die Gabe von Methylprednisolon konnten DEMLING et al. (36) eine Erhöhung der Beta-Glucuronidase in Lymphgefäßen der Lunge beim Endotoxinschock des Schafes verhindern. Daraus kann man auf eine protektive Wirkung der Steroide auf die Integrität der Lysosomen schließen. Aus ultrastrukturellen Untersuchungen sind eine Schwellung der Mitochondrien mit einer Rarifizierung der Cristae und darausfolgendem Untergang dieser Organellen beim Endotoxinschock bekannt (34,80).

Die Schwellung der Mitochondrien beruht wahrscheinlich auf einer erhöhten Durchlässigkeit für Kalium mit darausfolgendem Hydrops dieser Organellen (126).

Eine Dysfunktion des mitochondrialen Metabolismus erfolgt bereits bevor die ersten erkennbaren Zeichen einer strukturellen Veränderung der Mitochondrienintegrität beobachtet werden (80) durch eine Erniedrigung des ATP/ADP Quotienten (80) und die Hemmung des Kalziumtransports (126).

Bei in vitro Versuchen mit Leberzellen konnte eine Abnahme der Konzentration von mitochondrialen Enzymen wie Malatdehydrogenase, Succinatdehydrogenase und Adenylatkinase zwei Stunden nach der Zugabe von Endotoxinen beobachtet werden (106). Dies hat eine Störung der Oxydation von Ma-

lat, Succinat und Glutamat zur Folge (108).

An der Innenmembran der Mitochondrien befinden sich die Enzyme der Atmungskette, die über eine biologische Oxidation von Substraten des Zitronensäurezyklus die Gewinnung von Elektronen ermöglichen, welche über definierte Schlüsselstellen in der Atmungskette zur Phosphorylierung von ADP zu ATP führen.

Durch Endotoxine wird eine Entkoppelung der Zellatmung und der oxidativen Phosphorylierung mit einer Erniedrigung des energiereichen ATP's verursacht (56,108,109,110,172).

Die oben beschriebenen morphologischen und funktionellen Veränderungen der hepatischen Mitochondrien konnten in vitro und in vivo durch Methylprednisolon verhindert werden (35,127).

6. Schlußfolgerung

Dem Methylprednisolon (MP) können folgende Wirkungen zugeschrieben werden:

1. MP verhindert die schwere Mikrozirkulationsstörung der Leber.
2. Es fördert die Energiebereitstellung der Zellen durch Aufrechterhaltung des Kohlenhydratstoffwechsels und der oxydativen Phosphorylierung.
3. Auf der zellulären und der subzellulären Ebene zeigt es eine Verhinderung der Aggregation und der Schädigung von Leukozyten und Thrombozyten, wodurch eine Freisetzung von humoralen Faktoren (Histamin, Serotonin, Leukotriene, Sauerstoffradikale) verhindert wird. MP kann weiterhin Stabilisierung von biologischen Membranen bewirken, die den Untergang von Mast-

zellen, Lysosomen, Mitochondrien und Kapillarendothelien verhindern kann.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Der septische Schock ist eine der lebensbedrohlichsten Situationen, die in der Klinik beobachtet werden können. Die frühzeitige Erkennung der hyperdynamen Phase des septischen Schocks ist äußerst wichtig, da ein Therapiebeginn in dieser Phase für die Prognose dieser oft tödlichen Komplikation von großer Bedeutung ist.

Corticosteroide werden zur Therapie des septischen Schocks seit langer Zeit verwendet. Über ihre pharmakologischen Wirkungen beim septischen Schock in der Klinik oder beim tierexperimentellen Endotoxinschock ist jedoch wenig bekannt.

Ziel der vorgelegten Arbeit war, mögliche Wirkungen von Methylprednisolon in der hyperdynamen Phase des Endotoxinschocks der Ratte auf Letalität, Sauerstoffversorgung der Leber, Hämodynamik und ausgewählte laborchemischen Parameter zu erforschen.

Durch eine intraperitoneale Gabe von 25 mg/kg K.G. Escherichia Coli Endotoxin bei Sprague-Dawley Ratten wurde ein hyperdynamer Schock induziert.

Bei wachen Ratten (n = 10) ohne Therapie betrug die Mortalität 80% innerhalb der ersten 24 Stunden. Durch die intraperitoneale Injektion von 30 mg/kg K.G. Methylprednisolon 30 Minuten nach Endotoxingabe konnte eine Überlebensrate von 100% während einer 7-tägigen Beobachtungsperiode erreicht werden.

In getrennten Studien wurden Sprague-Dawley Ratten (n = 36) mit 10 mg/kg K.G. Choralhydrat anästhesiert. Der linke Ventrikel, die Jugularvene sowie die Femoralarterie wurden katheterisiert. Die Leberoberfläche wurde für die Messung des Lebersauerstoffpartialdruckes über eine 2 bis 3 cm lange mittellinige Laparotomie dargestellt.

Vier Gruppen wurden gebildet:

Gruppe A:

30 mg/kg K.G. MPSS 30 min. nach NaCl-Gabe

Gruppe B:

30 mg/kg K.G. MPSS 30 min. nach Endotoxingabe

Gruppe C:

30 mg/kg K.G. MPSS 30 und 60 min. nach NaCl-Gabe

Gruppe D:

30 mg/kg K.G. MPSS 30 und 60 min. nach Endotoxingabe

Der arterielle Blutdruck wurde fortlaufend registriert. Die pO_2 -Messungen auf der Leberoberfläche wurden mit Hilfe der Mehrdrahtoberflächenelektrode nach KESSLER und LÜBBERS vor und 6 Stunden nach Endotoxingabe durchgeführt.

Das Herzminutenvolumen und die regionale Organdurchblutung wurden durch der Microspheres-Methode nach dem MIC-II Program von SCHOSSER und Mitarbeitern (167) ermittelt. Abschließend wurden ca. 10 ml Blut für die laborchemischen Untersuchungen arteriell entnommen.

Mit der Gabe von Methylprednisolon konnte eine schwere Hypoxie der Leber verhindert werden. Die normale Verteilung der pO_2 -Werte spricht für eine normale Sauerstoffversorgung.

Herzminutenvolumen, arterieller Blutdruck und regionale Durchblutung von Gehirn, Magen, Dickdarm, Pankreas, Milz, Mesenterium, Niere und arterielle Leberversorgung waren unverändert.

Die Koronardurchblutung war leicht erhöht, auch der

erhöhte Blutfluß im Duodenum und Dünndarm konnte durch Methylprednisolon nicht beeinflußt werden.

Die Glucosewerte und der Laktatspiegel waren nicht signifikant verändert, was für eine Verhinderung der starken Hypoglykämie, die bei den unbehandelten Tieren zu beobachten war, durch Methylprednisolon spricht.

Die vorgelegte Studie demonstriert die Wirksamkeit von Methylprednisolon beim Endotoxinschock der Ratte. Die Gabe von 30 mg/kg K.G. Methylprednisolon am Beginn der hyperdynamen Phase konnte Leberhypoxie, Hypoglykämie und anaerobe Laktatbildung verhindern. Eine zweite zusätzliche i.p. Gabe von Methylprednisolon 30 Minuten später konnte diesen Effekt nicht potenzieren.

Die frühzeitige Therapie mit Methylprednisolon beim Endotoxinschock der Ratte verhindert die lebensbedrohlichen Veränderungen der hyperdynamen Schockphase zuverlässig.

F. LITERATURVERZEICHNIS

1. ADEKENLE ADELEYE G., AL-JIBOURI L. M., FURMAN B.L.,
PARRAT J.R.
Endotoxin induced metabolic changes in the conscious, unrestrained rat.
Circ. Shock 8 : 543 - 550 (1981)
2. ALTEMEIER W.A.
Steroids in septic shock.
Antib. Chemotherapy 21 : 201 - 203 (1976)
3. APANTAKU F.O., KUTTNER R.E., SCHUMER W.
Glucocorticoid action on rat hepatic glycolytic intermediates during experimental peritonitis.
Advances Shock Res. 5 : 113 - 121 (1981)
4. ARBORGH B., GLANNMANN H., BERG T., ERICSON J.
Isolation of Kupffer cell lysosomes with observation on their chemical enzymatic composition.
Exp. Cell. Res. 88 : 279 - 288 (1974)
5. ARCHIE J.P., FIXER D.E., ULLYOT D.J., HOFFMANN J.L.
UTLEY J.I., CARLSON E.L.
Measurement of cardiac output and organ trapping of radioactive microspheres.
J. Appl. Phys. 35 : 148 - 154 (1973)
6. BALIS J.U., RAPPAPORT E.S., GERBER L., FAREED J.,
BUDDINGH F., MESSMORE H.
A primate model for prolonged endotoxin shock.
Lab. Invest. 38 : 511 - 524 (1978)

7. BALIS J.U., PATERSON B.A., SHELLY S.A., LARSON C.,
FAREED J., GERBER L.
Glucocorticoid and antibiotic effects on
hepatic microcirculation and associated host
response in lethal gram-negative bacteremia.
Lab. Invest. 40 : 55 - 65 (1979)
8. BASTIANS J.C., VIEEMING W.
The effect of compensation of acidosis on survival
in endotoxin shock.
Advances Shock Res. 6 : 163 - 174 (1981)
9. BEGER H.G., KRAAS E., BITTNER R.
Endotoxinschock
Erkennung und Behandlung
Langenbeck's Arch.Chir. 352 : 307 - 310 (1980)
10. BEGER H.G., BITTNER R., ZACHERL H.
Toxische Schockformen
Chirurg 53 : 74 - 80 (1982)
11. BERGMAYER H.U., BERNT E., SCHMIDT F., STARK H.
D-Glucose
in: Bergmeyer H.U. (Hrsgb.)
Methoden der Enzymatischen Analyse
Verlag Chemie, Weinheim p. 1163 - 1168 (1974)
12. BERRY J., SMYTHE D.
Effects of bacterial endotoxins on metabolism VI.
J. Exp. Med. 118 : 587 - 596 (1963)

13. BERRY J., SMYTHE D.
Effects of bacterial endotoxins on metabolism:
Enzyme induction and cortisone protection.
J. Exp. Med. 120 : 721 - 731 (1964)
14. BEYER A., JENSEN U.
Sepsis und ARDS.
Intensivmed., Notfallmed., Anästhesie
37 : 66 - 80 (1982)
15. BEYER J., MESSMER K.
Organdurchblutung und Sauerstoffversorgung bei
PEEP.
Anästhesie und Intensivmedizin 145
Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
(1982)
16. BLAISDELL W.F.
Controversy in shock research. The role of
steroids in septic shock.
Circ. Shock 8 : 673 - 682 (1981)
17. BOIVIN A.
Reserches sur les antigenes somatique et sur les
endotoxines des bacteries.
Revue Immunol. 1 : 553 - 569 (1935)
18. BRADLEY S.G.
Cellular and molecular mechanisms of action of
bacterial endotoxins.
Ann. Rev. Microbiol. 33 : 67 - 94 (1979)

19. BRAUN V.
Molecular organization of the rigid layer and
the cell wall of E. Coli.
in: KASS E., WOLFF S. (Eds.): "Bacterial Lipopoly-
saccharides", Univ. Press, Chicago
pp. 1 - 8 (1973)
20. BRULEY D.F.
Mathematical considerations for oxygen transport
to tissue.
in: SILVER I.A., ERECINSKA M., BICHER H.I (eds.)
Oxygen transport to tissue.
Plenum Press, New York pp. 749 - 759 (1973)
21. BRYAN-BROWN C.W.
Oxygen transport and the oxyhemoglobin dissocia-
tion curve.
in: BERK J.L., SAMPLINER J.E., ARTZ J.S.,
VINOCUR B.
Handbook of critical care
Little Brown, Boston, pp. 443 - 465 (1976)
22. BRUNI F.D., KONWATANA P., SOULSBY M.C., HESS M.L.
Endotoxin and myocardial failure: Role of the
myofibril and venous return.
Am.J.Phys. 235 : H 150 - 156 (1978)
23. BUCKBERG G.D., LUCK J.C., PAYNE D.B., HOFFMANN J.,
ARDIE J.P., FIXLER D.E.
Some sources of error in measuring regional
blood flow with radioactive microspheres.
J. Appl. Phys. 31 : 598 - 604 (1971)

24. CAMERON D.E., CHAUDRY I.H., SCHLECK S., BAUE A.E.
Hepatocellular dysfunction in early sepsis
despite increased hepatic blood flow.
Advances Shock Res. 6 : 65 - 74 (1981)

25. CARLI A., AUCLAIR M., BENASSAYAG C., NUNEZ E.
Evidence for an early lipid soluble cardiodepres-
sant factor in rat serum after a sublethal dose
of endotoxin.
Circ. Shock 8 : 301 - 312 (1981)

26. CASEY J.P., SHORT B.L., RINK R.D.
The effect of methylprednisolone on hepatic
oxygen supply and plasma lactate and glucose in
endotoxemia.
Circ. Shock 6 : 245 - 253 (1979)

27. CENTANNI E.
Untersuchungen über das Infektionsfieber - das
Fiebergift der Bakterien.
Dtsch.Med.Wschr. 20 : 148 - 162 (1894)

28. CHAUDRY I.H., WICHTERMAN K.A., BAUE A.E.
Effect of sepsis on tissue adenine nucleotide
levels.
Surgery 85 : 205 - 211 (1979)

29. CHAUDRY I.H., TABATA Y., SCHLECK S., BAUE A.E.
Impairement of reticuloendothelial function
following hepatic ischemia and its restoration
with ATP - MgCl Administration.
Advances Shock Res. 3 : 219 - 228 (1980)

30. CHAUDRY I.H., SCHLECK S., CLEMENS M.G., KUPPER T.,
BAUE A.E.
Altered hepatocellular active transport.
An early change in Peritonitis.
Arch.Surg. 117 : 151 - 156 (1982)
31. CHAUDRY I.H., CLEMENS M.G., OKKAWA M., SCHLECK S.
BAUE A.E.
Restoration of hepatocellular function and blood
flow following hepatic ischemia with ATP - MgCl.
Advances Shock Res. 8 : 177 - 186 (1982)
32. CHRISTY J.H.
Pathophysiology of gram-negative shock.
Amer. Heart J. 81 : 694 - 701 (1971)
33. CLARK L.C., WOLF R., GRANGER D., TAYLOR Z.
Continuous recording of blood oxygen tensions
by polarography.
J. Appl. Phys. 6 : 189 - 193 (1953)
34. DE PALMA R.G., COIL J., DAVIS J.H., HOLDEN W.D.
Cellular and ultrastructural changes in endoto-
xemia: A light and electron microscopic study
Surgery 62 : 505 - 515 (1967)
35. DE PALMA R.G., GLICKMAN M.H., HARTMAN P.,
ROBINSON A.V.
Prevention of endotoxin induced changes in oxy-
dative phosphorylation in hepatic mitochondria.
Surgery 82 : 68 - 73 (1977)

36. DEMLING R.H., SMITH R., GUNTHER R., WANDZILAK T.
Endotoxin-induced lung injury in unanesthetized sheep. Effect of methylprednisolone.
Circ. Shock 8: 351 - 360 (1981)
37. EGAWA K., YOSHIDA M., KASAI N.
An endotoxin induced serum factor that depress hepatic delta-aminolevulinic acid synthetase activity and cytochrome p-450 levels in mice.
Micro. Immunol. 25 : 1891 - 1946 (1981)
38. FALSETTI H.
Temporal heterogeneity of myocardial blood flow in anesthetized dogs.
Circulation 52 : 848 - 853 (1975)
39. FELTY A.R., KEEFER C.S.
Bacillus Coli sepsis.
J.A.M.A. 82 : 1430 - 1433 (1924)
40. FILKINS J.P., BUCHANAN B.J.
In vivo vs. in vitro effects of endotoxin on glycogenolysis, gluconeogenesis and glucose utilization.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 155 : 216 - 21 (1977)
41. FILKINS J.P.
Role of RES in the pathogenesis of endotoxic hypoglycemia.
Circ. Shock 9 : 269 - 280 (1982)

42. FITCH K.A., RINK R.D.
Hepatic oxygen supply during early and late
sepsis in the rat.
Circ.Shock 10 : 51 - 59 (1983)
43. FREUDENBERG M.A., FREUDENBERG G.N., GALANOS C.
Time course of cellular distribution of endo-
toxin in liver, lungs and kidney of rats.
Br.J.Exp.Path. 63 : 56 - 65 (1982)
44. FRY D.E., KAEHLIN C.H., GIAMMARA B.L., RINK R.
Alterations of oxygen metabolism in experimental
bacteremia.
Advances Shock Res. 6 : 45 - 54 (1981)
45. FRY D.E., GARRISON R.D., RINK R.D. CASEY J.,
DeCAMP M.M., RICHARDSON J.D.
An experimental model of intraabdominal abscess
in the rat.
Advances Shock Res. 7 : 7 - 11 (1982)
46. GELIN L.E., DAWIDSON I., HAGLUND U., HEIDEMAN M.,
MYRVOLD H.
Septic shock
Surg.Clin North Amer. 60 : 161 - 174 (1980)
47. GILBERT R.P.
Mechanisms of the hemodynamic effects of endotoxin.
Phys.Rev. 40 : 245 - 278 (1960)

48. GRABNER W., BARTELS O.
Therapie des Schockssyndroms I.
Zur hochdosierten Glukokortikosteroidtherapie
bei Notfallsituationen.
Anästh. und Intensivmed. 125 : 417 - 423 (1980)
49. GRAFELMANN H.H.
Regionale Organdurchblutung und lokale Sauer-
stoffversorgung der Leber im hyperdynamen
Endotoxinschock der Ratte.
Med. Inauguraldissertation, LMU München (1983)
50. GREENWAY C.V., OSHIRO G.
Intrahepatic distribution of portal and hepa-
tic arterial blood flows in anesthetized cats
and dogs and the effects of portal occlusion,
raised venous pressure and histamin.
J. Physiol. 227 : 473 - 485 (1972)
51. GREENE R.
Hepatic clearance of endotoxin absorbed from
the intestine.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 8 : 261 - 163 (1961)
52. GREISMAN S.E., DUBUY J.B., WOODWARD C.L.
Experimental gram-negative bacterial sepsis.
Prevention of mortality not preventable by
antibiotics alone.
Infect.Immunol. 25 : 538 - 557 (1979)

53. GOLDFARB R.D.
Cardiac dynamics following shock: Role of circulating cardiodepressant substances.
Circ. Shock 9 : 317 - 334 (1982)
54. GOULON M., MARGENT P.
Clinical aspects and treatment of toxic-infectious shock.
Surg.Clin.North.Am. 56 : 229 - 305 (1977)
55. HAND M.S., PHILLIPS R.W., CHANDRASEN L.G., CLEEK J.
Metabolic alterations related to reserve portal vein flow in endotoxic pig.
Advances Surg.Res. 6 : 131 - 140 (1981)
56. HARKEN A., LILLO R., HUFNAGEL H.
Direct influence of endotoxin on cellular respiration.
Surg.Gyn.Obstet. 140 : 858 - 860 (1975)
57. HARTMAN F., SCOTT W.
Protection of adrenalectomized animals against bacterial intoxication by an extract of the adrenal cortex.
J.Exp.Med. 55 : 63 - 68 (1932)
58. HESS M.L., MANSON N.H.
The paradox of steroid therapy.
Inhibition of oxygen free radicals.
Circ.Shock 10 : 1 - 5 (1983)

59. HEYMANN M.A., PAYNE B.D., HOFFMANN J.I., RUDOLPH A.
Blood flow measurements with radionucleotide-labeled-particles
Prog.Cardiovasc.Dis. 20 : 55 - 79 (1977)
60. HINSHAW L.B., REINIS D., HILL R.J.
Response of isolated liver to endotoxin.
Cand.J.Phys.Pharm. 44 : 529 - 541 (1965)
61. HINSHAW L.B.
Concise Review
The role of glucose in endotoxin shock.
Circ. Shock 3 : 1 - 9 (1976)
62. HINSHAW L.B., ARCHER L.T., BELLER-TODD B.S.,
COALSON J.J., FLOURNOY D.J., PASSEY D., BENJAMIN B.,
WHITE G.L.
Survival of primates in LD 100 septic shock
following steroid/antibiotic therapy.
J. Surg. Res. 28 : 151 - 170 (1980)
63. HINSHAW L.B., BELLER-TODD B.K., ARCHER L.T.
Review update
Current management of the septic shock patient.
Experimental Basis for treatment.
Circ. Shock 9 : 543 - 553 (1982)
64. HINSHAW L.B., ARCHER L.T., BELLER-TODD B.S.
Hematologic disturbances during sepsis.
Platelet and leucocyte.
Advances Shock.Res. 7 : 1 - 6 (1982)

65. HOLTZMAN S., SCHULER J., EARNEST W., ERVE P.R.,
SCHUMER W.
Carbohydrate metabolism in endotoxemia.
Circ. Shock 1 : 99 - 105 (1974)
66. HOHORST H.J.
L-(+)-Laktat
In: BERGMEYER H.V.
Methoden der enzymatischen Analyse
Verlag Chemie, Weinheim pp. 1425 - 1429 (1974)
67. IDVALL J., ARONSEN K.F., NILSON L., NOSSLIN B.
Evaluation of the microsphere method for de-
termination of cardiac output and flow distri-
bution in the rat.
Eur.Surg.Res 11 : 423 - 430 (1979)
68. IMAI T., SATO T., FUJITA T.
Inhibitory effect of glucocorticoid on comple-
ment activation induced by lipopolysaccharide.
Circ.Shock 9 : 55 - 62 (1982)
69. IMAMURA M., CLOWES G.H.
Hepatic blood flow and oxygen consumption in
starvation, sepsis and septic shock.
Surg.Gyn.Obstet. 141 : 27 - 34 (1975)
70. JACOB L.
Über Allgemeininfektion durch Bakterium Coli
comune.
Dt.Arch.Klin.Med. 97 : 303 - 347 (1909)

71. KAE LIN C.R., RINK R.D.
Effects of phentolamine on hepatic pO_2 in
endotoxemia.
Cand.J.Phys.Pharm. 58 : 281 - 286 (1980)
72. KAIHARA S., VAN HEERDEN P., MIGITA T., WAGNER H.N
Measurement of distribution of cardiac output.
J. Appl. Phys. 25 : 696 - 700 (1968)
73. KELLEHER D.L., BAGBY G.J., FONG B.C., SPITZER J.J
Glucose turnover five hours following endotoxin
administration to normal and diabetic rats.
Circ. Shock 9 : 47 - 53 (1982)
74. KELLEHER D.L., PUINNO P.A., FONG B.C., SPITZER J.A.
Glucose and lactate kinetics in septic rats.
Metabolism 31 : 252 - 257 (1982)
75. KELLEHER D.L., FONG B.C., BAGBY G.J., SPITZER J.J.
Metabolic and humoral changes following endo-
toxin administration to diabetic rats.
Am.J. Phys. 243 : R77 - R81 (1982)
76. KESSLER M., LÜBBERS D.W.
Aufbau und Anwendungsmöglichkeiten verschiedener
 pO_2 Elektroden.
Pflügers Arch. 291 : R 32 (1966)
77. KESSLER M., HÖPER J., POHL U.
Monitoring of local pO_2 in skeletal muscle of
critically ill patients.
in: BERK J.L., SAMPLINER J.E.
Handbook of critical care 2 nd Ed.
Little Brown, Boston pp. 599 - 609 (1982)

78. KESSLER M., HÖPER J., KRUMME D.
Monitoring of tissue perfusion and cellular
function.
Anesthesiology 45 : 184 - 197 (1976)
79. KESSLER M.
Grundlegende Prinzipien der Sauerstoffversorgung
des Gewebes.
in: Messmer, K., Fagrell, B. (Hrsgb.) "Mikrozirkulation und arterielle Verschlusskrankheiten.
Karger, Basel/New York pp. 45-58 (1981)
80. KILPATRICK-SMITH L., ERECINSKA M., SILVER I.A.
Early cellular responses in vitro to endotoxin administration.
Circ. Shock 8 : 585 - 600 (1981)
81. KREGER B.E., GRAVEN D.E., MC CABE W.R.
Gram-negative bacteremia III.
Am.J.Med. 68 : 332 - 343 (1980)
82. KREGER B.E., GRAVEN D.E., MC CABE W.R.
Gram-negative bacteremia IV.
Am.J.Med. 68 : 344 - 355 (1980)
83. KROGH A.
The number and distribution of capillaries in
muscles with calculations of the oxygen pressure
need necessary for supplying tissue.
J.Physiol.(London) 52 : 409 - 416 (1919)

84. KUTTNER R.E., APANTAKU F.O., SCHUMER W.
Glycolytic intermediates in rat heart after
endotoxin treatment.
Circ. Shock 7 : 405 - 411 (1980)
85. KUTTNER R.E., APANTAKU F.O., SCHUMER W.
Glucosteroid effect on glycolytic interme-
diates in septic rat heart.
Advances Shock Res. 5 : 103 - 111 (1981)
86. KUTTNER R.E., SCHUMER W., APANTAKU F.O.
Effect of endotoxin and glucocorticoid pre-
treatment on hexose monophosphate shunt ac-
tivity in rat liver.
Cir. Shock 9: 37 - 45 (1982)
87. KOBER P.M., FILKINS J.P
Hypoglycemic depression of hepatic phago-
cytosis in vivo and in the situ perfused
rat liver.
Advances Shock.Res. 5 : 47 - 55 (1981)
88. LA NOUE K., MASON A.D., DANIELS J.P.
The impairment of glucogenesis by gram ne-
gative infection.
Metabolism 17 : 606 - 611 (1968)
89. LEFER A.M.
Myocardial action of corticosteroids.
in: Glenn (Ed.): "Steroids and Shock"
Univ.Park Press, Baltimore pp. 53 - 66 (1975)

90. LEFER A.M., GALVIN M.J.
Comparison of the cytotoxic actions of hypoxia
and endotoxin in the perfused cat liver.
Circ. Shock 5 : 145 - 155 (1978)
91. LEFER A.M.
Direct and indirect shock promoting action
of endotoxin.
Intensivmed. Notfallmed. Anästhesie
37 : 169 - 177 (1982)
92. LEVY E., RUEBNER, B.H.
Hepatic changes produced by a single dose of
endotoxin in the mouse.
Am.J.Path. 51 : 269 - 278 (1967)
93. LILLEHEI R.C.
History of vasodilation in shock treatment.
Advances Shock Res. 1 : 1 - 14 (1979)
94. LUNDBERG C., LUNDBERG K., ARFORS K.E.
Die Bedeutung polymorphkerniger Leukozyten für das
Plasmaleakage in der Mikrozirkulation.
in: MEGMER K., HAMMERSEN F. (Hrsgb.)
Struktur und Funktion endothelialer Zellen.
Karger, Basel pp. 97 - 111 (1983)
95. LINHARDT G.E., TRAMP B.F., JONES R.T.
Effect of pharmacological interventions on
the rat liver following endotoxin injection.
Advances Shock Res. 3 : 175 - 186 (1980)

96. LÜBBERS D.W.
Die Bedeutung des lokalen Gewebesauerstoffdruckes und des PO_2 -Histogrammes für die Beurteilung der Sauerstoffversorgung eines Organes.
Prakt. Anästh. 12 : 184 - 193 (1977)
97. LÜBBERS D.W., KESSLER M.
Significance of pO_2 histograms for the comprehension of oxygen supply in different tissue.
Drug Res. 30 : 2204 - 2207 (1980)
98. LÜSCHER E.F.
The role of blood cells and of the vessel wall in the induction of intravascular coagulation.
Klin.Wschr. 60 : 710 - 712 (1982)
99. MALIK A.K., KAPLAN J.E., SABA T.M.
Reference sample method for cardiac output and regional blood flow determinations in the rat.
J.Appl.Phys. 40 : 472 - 475 (1976)
100. MATUNAGA K., IMAMURA N., VEDA N.
Cardiac output by dye dilution using a left carotic loop in conscious rats.
J.Pharm.Meth. 4 : 1 - 10 (1980)
101. Mc CALLUM R.E., BERRY L.J.
Effects of endotoxin on gluconeogenesis, glycogen synthesis and liver glycogen synthase in mice.
Infect. Immunol. 7 : 642 - 654 (1973)

102. Mc CALLUM R.E., STITH R.D.
Endotoxin-induced inhibition of steroid binding
by mouse liver cytosol.
Circ. Shock 9: 357 - 367 (1982)
103. Mc CORD J.M., RANJAN S.R.
The pathophysiology of superoxide: roles of
inflammation and ischemia
Can.J.Phys.Pharm. 60 : 1346 - 1352 (1983)
104. MC CUSKEY R.S., URBASCHEK R., MC CUSKEY P.A.,
URBASCHEK B.
In vivo microscopic studies of the response of
the liver to endotoxin.
Klin. Wschr. 60 : 749 - 751 (1982)
105. MC DEVITT D.G., NIES A.S.
Simultaneous measurements of cardiac output and
its distribution with microspheres in the rat.
Cardiovasc. Res. 10 : 494 - 498 (1976)
106. MC GIVNEY A., BRADLEY S.G.
Action of bacterial endotoxin and lipid-A on mi-
tochondrial enzyme activities of cells in culture
and subcellular fractions.
Infect. Immunol. 25 : 664 - 671 (1979)
107. MC KAY D.G., MARGARETTEN W., CSAVOSSY Y.
An electron microscope study of endotoxin shock
in the rhesus monkeys.
Surg.Gynec.Obstet. 125 : 825 - 832 (1967)

108. MELA L., MILLER L.D., DIACO J., SUGERMAN M.J.
Effect of E. Coli endotoxin on mitochondria
energy-linked functions.
Surgery 68 : 541 - 549 (1970)
109. MELA L., BACALZO L.V., MILLER L.D.
Defective oxidative metabolism of rat liver mitochondria in hemorrhagic and endotoxin shock.
Am. J. Phys. 220 : 571 - 577 (1971)
110. MELA L., MILLER L.D., BACALZO L.V., OLOFSSON K.,
WHITE R.R.
Role of intracellular variations of lysosomal enzyme activity and oxygen tension in mitochondrial impairment in endotoxemia and hemorrhage in the rat.
Ann. Surg. 178 : 727 - 734 (1973)
111. MENDELL P.L., HOLLENBERG N.K.
Cardiac output distribution in the rat: Comparison of rubidium and microsphere methods.
Am.J.Phys. 221 : 1617 - 1620 (1971)
112. MESSMER K.
Intestinale Faktoren in Schock.
Intestinaler Kreislauf.
Langenbeck's Arch.Klin.Chir.319 : 890 - 89 (1967)
113. MESSMER K.
Die Grundlagen der modernen Schocktherapie
Münch.Med.Wschr. 112 : 357 - 364 (1970)

114. MESSMER K., SUNDER-PLASSMANN L.
Schock
in: TH.O. LINDENSCHMIDT (Hrsgb.)
Pathophysiologische Grundlagen der Chirurgie
Thieme Verlag, Stuttgart pp. 159 - 196 (1975)
115. MESSMER K., KRUMME B.A., KESSLER M.
Oxygen transport in shock.
Microcirc. 2 : 133 - 142 (1976)
116. MESSMER K.
Radioactive microspheres for regional blood flow
measurements.
Bibl. Anat. 18 : 194 - 197 (1979)
117. MESSMER K.
Pathophysiologie des septischen Patienten.
in: Infektion, Sepsis, Peritonitis
Intensiv. Notfallmed. Anästhesie
37 : 12 - 26 (1982)
118. MESSMER K.
Rheologische Grundlagen der Schocktherapie.
Internist 23 : 445 - 449 (1982)
119. MILLER E.D., KISTNER J.R., EPSTEIN R.M.
Whole-body distribution of radioactively labelled
microspheres in the rat during anesthesia with
halothane, enflurane or ketamine.
Anesthesiology. 52 : 296 - 302 (1980)
120. MILLS L.C.
Corticosteroids in endotoxin shock.
Proc.Soc.Exp,Biol.Med. 138 : 507 - 511 (1971)

121. MOTSAY G.J., DIETZMAN R.H., ERSEK
Hemodynamic alteration and results of treatment
in patients with gram-negative septic shock.
Surgery 67 : 577 - 583 (1970)
122. MOTSAY G.J., ALHO A., JAEGER T., DIETZMAN R.H.,
LILLEHEI R.C.
Effects of corticosteroids on the circulation
in shock: experimental and clinical results.
Fed. Proc. 29 : 1861 - 1872 (1970)
123. MORRISON D.C., ULEVITCH R.J.
The effects of bacterial endotoxins on host me-
diation system.
Am.J.Path. 9 : 527 - 617 (1978)
124. NAKATANI T., TANAKA J., SATO T., ISOYANA T.,
JONES R.T., COWLEY R.A., TRUMP B.F.
The pathophysiology of septic shock.
Studies of RES function and liver high energy
metabolism in rats following sublethal and
lethal E. Coli injection.
Advances Shock Res. 7 : 147 - 114 (1982)
125. NEUHOF H., LASCH H.G.
Schock infolge bakterieller Infektion.
Chirurg 45 : 111 - 114 (1974)
126. NICHOLAS G.G., MELA L.M., MILLER L.D.
Early alterations in mitochondrial membrane
transport during endotoxemia.
J.Surg.Res. 16 : 375 - 383 (1974)

127. NICHOLAS G.G., MELA L.M.
Protection against the effects of endotoxemia
by glucocorticoids.
J.Surg.Res. 19 : 321-324 (1975)
128. NOWOTNY A.
Molecular aspects of endotoxic reactions.
Bact. Rev. 33 : 72 - 98 (1969)
129. OGAWA R., MORITA T., KUNIMOTO F., FUJITA T.
Changes in hepatic lipoperoxide concentration
in endotoxemic rats.
Circ.Shock 9 : 369 - 374 (1982)
130. OLDS J.W., REED W.P., EBERLE B., HIRSCH A.L.
Corticosteroid, serum and phagocytosis
In vitro and in vivo studies.
Am. Soc. Microbiol. 9 : 524 - 529 (1974)
131. ONDERDONK A.B., BARTLETT J.G., LOUIE T.,
SULLIVAN-SEIGLER N., GORBACH S.L.
Microbial synergy in experimental intra-abdomi-
nal abscess.
Infect. Immunol. 13 : 22 - 26 (1976)
132. PARKER J.L., ADAMS. H.R.
Myocardial effects of endotoxin shock: charac-
terization of an isolated heart muscle model.
Advances Shock Res. 2 : 163 - 175 (1979)

133. PAYNE J.G., BOWEN J.C.
Hypoxia of canine gastric mucosa caused by
escherichia coli sepsis and prevented with
methylprednisolone therapy.
Gastroenterology 80 : 84 - 93 (1981)
134. PETKAU A.
Introduction:
free radicals involvement in physiological
and biochemical processes.
Can.J.Phys.Pharm. 60 : 1327 - 1329 (1982)
135. PETKAU A.
Concluding remarks:
a prospective view of active oxygen in medicine
Can.J.Phys.Pharm. 60 : 1425 - 1429 (1982)
136. PITCAIRN M., SCHULER J., ERVE P.R., HOLTZMAN S.,
SCHUMER W.
Glucocorticoid and antibiotic effect on
experimental gram-negative bacteremic shock.
Arch. Surg. 110 : 1012 - 1015 (1975)
137. PHIBBS R., WYLER F., NEUTZE J.
Rheology of microspheres injected into circula-
tion of rabbits.
Nature 216 : 1339 - 1340 (1967)
138. PHIBBS R., DONG L.
Non uniform distribution of microspheres in
blood flowing through medium-size artery.
Can.J.Phys.Pharm. 48 : 415 - 421 (1970)

139. PFEIFFER R.
Untersuchungen über das Choleragift.
Hygiene Infektion 11 : 393 - 412 (1892)
140. PFEFFER M.A., FROHLICH E.D.
Electromagnetic flowmetry in anesthetized rats.
J.Appl.Phys. 33 : 137 - 140 (1972)
141. POPOVIC U.P., KENT K.M.
120 days study of cardiac output in un-
anesthetized rats.
Am.J.Physiol. 207 : 767 - 770 (1964)
142. RAKUSAN K., BLAHITKA J.
Cardiac output distribution in rats measured
by injection of radioactive microspheres via
cardiac puncture.
Can.J.Phys.Pharm. 52 : 230 - 235 (1973)
143. RANGEL D.M., BYFIELD J.E., ADOMIAN G.E.,
STEVENS G.H., FONKALSRAD E.
Hepatic ultrastructural response to endotoxin
shock.
Surgery 68 : 503 - 511 (1970)
144. RAVIN H.A., ROWLEY D., JENKINS C., FINE J.
On the absorption of bacterial endotoxin from
the gastro-intestinal tract of normal and
shocked animal.
J. Physiol. 99 : 783 - 792 (1960)
145. RIECKER G.
Einführung in das Thema: Schock
Internist 23 : 417 - 424 (1982)

146. RIETSCHEL E., WOLLENWEBER H.W., ZHRINGER V.,
LÜDERITZ O.
Lipid A, the lipid component of bacterial
lipopolysaccharides.
Relation of chemical structure to biological
activity.
Klin. Wschr. 60 : 705 - 709 (1982)
147. RINK R.D., SHORT B.L., VAN VAN N., FRY D.E.
Role of colonic bacteria in the pathophy-
siology of fecal peritonitis.
Circ. Shock 4 : 259 - 270 (1977)
148. RINK R.D., SHORT B.L., PENNINGTON G.
Hepatic oxygen supply and plasma lactate and
glucose in endotoxin shock.
Circ. Shock 5 : 105 - 133 (1978)
149. RINK R.D., KÄELIN C.R., GIAMMARA B., FRY D.E.
Effects of live *Escherichia coli* and *Bacteroi-
des fragilis* on metabolism and hepatic pO_2
Circ. Shock 8 : 601 - 611 (1981)
150. RIOS-NOGALES GARCES L.A., SCHOSSE R., ENDRICH B.,
MESSMER K.
Effects of Methylprednisolon on survival,
regional blood flow and liver oxygenation in
endotoxin shock
Eur.Surg.Res. 13 : 71 (1981)
151. RUDOLPH A.M., HEYMANN A.
The circulation of the fetus in utero
Circ. Res. 21 : 163 - 184 (1963)

152. RUBENSTEIN H., FINE J., COONS A.H.
Localization of Endotoxin in the walls of the
peripheral vascular system during lethal endo-
toxemia.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 111: 458 - 467 (1967)
153. ROLLERSTON H.D.
Discussion on the pathogenic effect of E.Coli
Brit.Med.J. 2 : 1186 - 1190 (1911)
154. SANTIAGO-DELFIN E.A., FIGUEROA I., LOPEZ R.,
VASQUEZ J.
Protective effect of steroids on liver ischemia
Am. Surg. 683 - 693 (1975)
155. SATO T., KONO Y., SHINAKARA J., TANAKA J.,
JONES R.T., COWLEY R.A., TRUMP B.F.
The pathophysiology of septic shock
Acute renal failure in rats following live E.
Coli injection. A histochemical study of the
proximal tubules.
Advances Shock Res. 7 : 25 - 42 (1982)
156. SATO T., ISOGAWA T., TANAKA J., JONES R.T.
COWLEY R.A., TRUMP B.F.
The pathophysiology of septic shock
Changes in hemodynamics in rats following live
E.Coli injection. An application of the thermo-
dilution method for measurement of cardiac
output.
Advances Shock Res. 7 : 61 - 70 (1982)

157. SHARMA C., LIU M.S.
Cardiac output and hepatic pyruvate kinase isoenzymes in normal and diabetic dogs during endotoxic shock.
Advances Shock Res. 7 : 51 - 59 (1982)
158. SANERELLI G.
De la pathogenie du cholera- le cholera experiment.
Ann. Ist. Pasteur Lille 38 : 11 - 72 (1924)
159. SAPIRESTEIN L.
Fraction of cardiac output of rats with isotopic potassium.
Circ. Res. 4 : 689 - 692 (1956)
160. SASAKI Y., WAGNER H.N.
Measurement of the distribution of cardiac output in unanesthetized rats.
J.Appl.Phys. 30 : 879 - 884 (1971)
161. SCHMID-SCHÖNBEIN G.W., SKALAK R., OSAMIR., CHIEN S.
The interaction of leucocytes and erythrocytes in capillary and postcapillary vessels.
Microvas. Res. 19 : 45 - 70 (1980)
162. SCHMID-SCHÖNBEIN H.
Physiology and pathophysiology of the microcirculation and consequences of its treatment by drugs.
in: MESSMER K. (Ed.)
Microcirculation and Ischemic Vascular Diseases
Advances in Diagnosis and Therapy
Acad. Inf. Service, New York pp. 29 - 47 (1981)

163. SHUBIN H., WEIL M.H.
Bacterial shock.
J.A.M.A 185 : 850 - 850 (1963)
164. SCHULER J.J., ERVE P., SCHUMER W.
Glucocorticosteroid effect on hepatic carbohydrate metabolism in the endotoxin-shocked monkey.
Ann. Surg. 183 : 345 - 354 (1976)
165. SCHOSSER R., ARFORS K., MESSMER K.
Mic II.
A program for determination of cardiac output, arterio-venous shunt and regional blood flow using the radioactive microsphere method.
Comp. Prog. in Biomed. 9 : 19 - 38 (1979)
166. SCHOSSER R., SAKODA K., GRAFELMANN H., MESSMER K.
Cardiac output , regional blood flow distribution, metabolism and hepatic oxygen supply in rats during hyperdynamic shock.
Circ.Shock 6 : 181 (1979)
167. SCHUMER W.
Steroids in the treatment of clinical septic shock.
Ann.Surg. 184 : 333 - 342 (1976)
168. SCHUMER W.
Controversy in shock research
Pro: The role of steroids in septic shock.
Circ. Shock 8 : 667 - 671 (1981)

169. STEIN J.H., BOAJAREN S., WILSON C.B.
Alteration in intrarenal blood flow distribution . Method of measurement and relationship to sodium balance.
Circ. Shock 32 61 - 72 (1973)
170. SPINK W.W., Hall W.H..
Influence of cortisone and adrenocorticotrophic hormones on brucellosis.
J. Clin.Invest. 31 : 958 - 968 (1952)
171. SPITZER J.J., SPITZER J.A.
Alterations in carbohydrate and lipid metabolism following administration of endotoxin.
Klin.Wschr. 60 : 717 - 719 (1982)
172. TANAKA J., KANO Y., SHINAKARA Y., SATO T.,
JONES R.T., COWLEY R.A., TRUMP B.F.
A study of oxidative phosphorylative activity and calcium-induced respiration of rat liver mitochondria following living Echerichia Coli injection.
Advances Shock Res. 7 : 77 - 90 (1982)
173. TEMPEL G.E., COOK J.A., WISE W.C., HALUSTIKA P.V.
The improvement in endotoxin-induced redistribution of organ blood flow by inhibition of thromboxane and prostaglandin synthesis.
Advances Shock Res. 7 : 209 - 218 (1982)

174. VIDT D.G., BREDEMEYER A., SAPIRSTEIN E., SAPIR-
STEIN L.A.
Effects of ether anesthesia on the cardiac
output, blood pressure and distribution of
blood flow in the albino rat.
Circ. Res. 7 : 759 - 764 (1959)
175. WAISBREN B.A.
Bacteremia due to gram-negative bacilli other
than the salmonella.
Arch.Int.Med. 88 : 467 - 488 (1951)
176. WANKE M., SCHUMANN G.
Patho-anatomisches Bild des Schocks und
seiner verschiedenen Formen.
Chirurg 45 : 97 - 102 (1974)
177. WELLHÖNER H.H.
Pharmakologie und Toxikologie 2.Aufl.
Springer Verlag, Berlin/Heidelberg/New York
p. 292 - 293 (1976)
178. WHITE F.N., ROSS G., BARAJAS L., JACOBSON E.D.
Hemodynamics of endotoxin shock in the rat
and the effects of phenoxybenzamine.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 122 : 1025 - 1029 (1966)
179. WHITE G.L., ARCHER L.T., BELLER-TODD B.K.,
HINSHAW L.B.
Increased survival with methylprednisolone
treatment in canine endotoxin shock.
J.Surg.Res. 25 : 357 - 364 (1978)

180. WHITE G.L., ARCHER L.T., ELMORE O.F.,
HINSHAW L.B.
Effects of methylprednisolone-sodium-succinate
on clearance of live E. coli from the peripheral
blood of dogs.
Advances Shock Res. 2 : 233 - 244 (1979)
181. WESTPHAL O., LÜDERITZ O., BISTER F.
Über die Extraktion von Bakterien mit Phenol-
Wasser
Z. Naturforschung 7B : 148 - 155 (1952)
182. WEIL M.H., SCHUBIN H., NISHIJIMA H.
Gram-negative shock: Definition, diagnosis and
mechanisms.
Antib. Chemotherapy 21 : 178 - 183 (1976)
183. WITEK-JANUSEK L., FILKINS J.P.
Insulin-like action of endotoxin.
Antagonism by steroidal and nonsteroidal
anti-inflammatory agents.
Circ. Shock 8 : 573 - 583 (1981)
184. WICHTERMAN K.A., BAUE A.E., CHAUDRY I.H.
Sepsis and septic shock.
A review of laboratory models and a proposal.
J.Surg.Res. 29 : 189 - 201 (1980)
185. WILSON J.W.
Treatment or prevention of pulmonary cellular
damage with pharmacologic doses of corticosteroid.
Surg.Gyn.Obstet. 134 : 675 - 681 (1972)

186. WYLER F., NEUTZE J.M., RUDOLPH A.M.
Effects of endotoxin on distribution of cardiac
output in unanesthetized rabbits.
Am.J.Phys. 219 : 246 - 251 (1970)
187. YELICH M.R., FILKINS J.P.
Mechanism of hyperinsulinemia in endotoxycosis
Am.J.Phys. 239 : E 156 - E 161 (1980)

Lebenslauf

Am 11. September 1954 wurde ich als erstes Kind des Luis Alberto Rios-Nogales Valle und seiner Ehefrau, der Rosa Angelica Garces de Rios-Nogales in Lima/Peru geboren.

Von 1960 bis 1972 besuchte ich die deutsche "Alexander von Humboldt-Schule" in Lima/Peru. Dort legte ich in Dezember 1972 die peruanische Reifeprüfung ab.

Vom Oktober 1974 bis Dezember 1975 besuchte ich das Studienkolleg an den wissenschaftlichen Hochschulen Bayerns, an dem ich die deutsche Hochschulreife erwarb.

Nach Famulaturen am Notfallkrankenhaus "José Casimiro Ulloa" und in der Allgemeinpraxis Dr. Ortiz, beide in Lima/Peru, bestand ich im August 1980 den zweiten Teil der Ärztlichen Prüfung an der LMU München.

Während des Praktischen Jahre arbeitete in der II. Medizinischen Klinik im Klinikum Großhadern der LMU München, in der II. Chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing, sowie am Notfallkrankenhaus "José Casimiro Ulloa" in Lima/Peru.

Am 20. Oktober 1982 schloß ich mein Studium mit den dritten Teil der Ärztliche Prüfung ab.

Von November 1982 bis Juni 1983 war ich Gastarzt an der Neurochirurgischen Universitätsklinik der LMU München, seit Juli 1983 arbeite ich als Assistenzarzt in der neurochirurgischen Abteilung der Universität Tübingen.

Herrn Prof.Dr.Dr.h.c. W. Brendel bin ich für die freundliche Überlassung eins Arbeitsplatzes und für seine unermüdliche Unterstützung zu großem Dank verpflichtet.

Mein besonderen Dank gilt Herrn Prof.Dr.K.Messmer, der mir wissenschaftliches Arbeiten und Denken vermittelte und der mir beim Fortgang der Arbeit durch zahlreiche Hinweise und anregende Kritik stets zur Seite stand.

Herrn Dr. H.H. Grafelmann danke ich für die gute Zusammenarbeit und die Erlaubnis, von ihm erhobene Befunde in diese Arbeit mit einbeziehen zu dürfen.

Den Herren Dr.R.Schossner, Dr.W.Funk, H. Zeintl und A. Götz danke ich für ihre stete Hilfsbereitschaft.

Den medizinisch-technischen Assistentinnen, Frau R.Schwarz, Frau A.Holzer, Frau L.Jannink und Frl. A.Kreisler, die mir bei den laborchemischen Untersuchungen und beim Anfertigen der Abbildungen behilflich waren, möchte ich ebenfalls Dank sagen.

